UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1957 — N° 158

SUR LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE EN CANCÉROLOGIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 4 Octobre 1957

PAR

François BRUE

Élève de l'École de Santé Navale
Diplômé de Médecine Tropicale
Certifié de Biologie générale
Certifié de Biologie du Développement
Certifié de Chimie biologique

Né le 17 Mars 1932 à TOULON (Var)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Examinateurs de la Thèse

M. A. P. LACHAPÈLE, Professeur..... *Président*
Mlle G. ROUGIER, Professeur ..... } *Juges*
MM. R. CAMBAR, Professeur (Sciences)... } *Juges*
R. STOLL, Agrégé .... } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23 rue Teulère

1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0059

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1957 — N° 158

SUR LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE EN CANCÉROLOGIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 4 Octobre 1957

PAR

François BRUE

Élève de l'École de Santé Navale
Diplômé de Médecine Tropicale
Certifié de Biologie générale
Certifié de Biologie du Développement
Certifié de Chimie biologique

Né le 17 Mars 1932 à TOULON (Var)

Examinateurs de la Thèse

M. A. P. LACHAPÈLE, Professeur..... *Président*
Mlle G. ROUGIER, Professeur ..... *Juges*
MM. R. CAMBAR, Professeur (Sciences)... *Juges*
R. STOLL, Agrégé .... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMIE
21-23 rue Teulère

1957

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. Dupérié, Chelle, G. Portmann.
DOYEN : M. Sigalas. — **ASSESSEUR** : M. Tayeau.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. Mandoul, Andérodias, Rocher, Lande, Duvergey, Carles, Leuret, Charrier, Dubreuil, Cruchet, Perrens, Creyx, Mauriac, Golse.

PROFESSEURS TITULAIRES

	MM.
Clinique médicale	De Grailly
—	Broustet
Clinique chirurgicale	F. Papin
—	Massé
Clinique d'accouchements	M. Rivière
Clinique gynécologique	Magendie
Anatomie pathologique et microscopie clinique	Léger
Anatomie	Dufour
Anatomie générale et histologie	Mayer
Hygiène et Clinique de la tuberculose	F. Piéchaud
Médecine légale et médecine du travail	Dervillée
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	Reboul
Chimie	Mesnard
Matière médicale	Masquelier
Pharmacie	Vitte
Physiologie	Fabre
Clinique médicale des maladies des enfants	Fontan
Zoologie et parasitologie	Sigalas
Pathologie générale et expérimentale	Saric
Clinique ophtalmologique	Bessière
Pathologie et clinique chirurgicale	P. Laumonier
Immunologie (T.P.)	R. Pautrizel

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	Pouyanné
Clinique médicale et des maladies infectieuses	Aubertin
Chimie biologique et médicale	Tayeau
Physique médicale et pharmaceutique	Piffault
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	Moretti
Clin. des maladies cutanées et syphilitiques	Joulia
Clinique des maladies des voies urinaires	Darget
Clinique des maladies nerveuses et mentales.	Delmas-Marsalet
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. Portmann
Toxicologie et hygiène appliquée	Castagnou
Clinique odonto-stomatologique	Dubecq
Botanique et cryptogamie	Girard
Thérapeutique	F.-J. Traissac
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Dubarry
Carcinologie	Lachapèle
Physique pharmaceutique (TP)	Blanquet
Bactériologie	G. Moustardier
Hydrologie pharmaceutique (T.P.)	P. Cazaux
Médecine et hygiène tropicales et cliniques des maladies exotiques	G. Moretti
Pathologie médicale	J. Leng-Lévy

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. Mahon (Obstétrique), Mlle Rougier (Physiologie),
M. Despons (Oto-rhino-laryngologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	Rigaud
—	Cabanie
Biochimie médicale	Neuzil
Pathologie expérimentale	Faure

	MM.
Physique médicale	Duhamel
Pharmacie (Ire Section)	R. Golse
—	Romain
Pharmacie (2e Section)	Quilichini
Histologie	Stoll

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

MM. Marquevielle (Biochimie Médicale) ; J. Biraben (Anatomie pathologique)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	Bergouignan
—	Lavignolle
—	Martin-Dupont
—	David-Chaussé
—	J. Rivière
Chirurgie générale	Chavannaz
—	Villar
—	Tingaud
—	Depaulis
—	Darmaillacq

	MM.
Obstétrique	Chastrusse
—	Faugère
Ophtalmologie	Corcelle
Oto-rhino-laryngologie	M. Portmann
Dermatologie et syphiligraphie	Le Coulant
Pédiatrie et puériculture	Verger
Médecine légale et médecine du travail	L'Epée
Odonto-stomatologie	Benoit
Urologie	Lange
Neurologie et psychiatrie	Blanc
Pneumo-phtisiologie	Fréour

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Accouchements	Chastrusse
—	Faugère
Puériculture	Verger
—	Péry
Législation pharmaceutique	Coustou
Cryptogamie	Laubie
Obstétricie sociale	Mahon
Organographie et physiologie végétale	Tempère
Chimie biologique analytique	Nivet
Chimie analytique	Babin
Pathologie chirurgicale	Villar
—	Chavannaz
—	Tingaud
—	Laporte

	MM.
Zoologie pharmaceutique	Bailenger
Physiologie	Mme Linquette
Toxicologie et Hygiène	Mlle Larcebau
Phytopharmacie	Cortesi
Droit médical international	Auby
Médecine légale	L'Epée
Séméiologie médicale	J. Rivière
Séméiologie chirurgicale	Depaulis
Embryologie	Stoll
Pathologie médicale	Bergouignan
—	Lavignolle
Bactériologie	Dulong de Rosnay
Oto-rhino-laryngologie	Despons

Le Secrétaire principal de la Faculté : André Gayraud.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de ma tendresse et de ma reconnaissance.

A MA GRAND-MÈRE

A MES FRÈRES ET A MA BELLE-SŒUR

A MA FILLEULE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE
ET DE LA FONDATION BERGONIÉ

A MES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES

A Monsieur le Docteur J. AUCHÉ

A Monsieur le Docteur J. BIRABEN

A Monsieur le Docteur J. CARTRON

A mon ami le Docteur G. DELMON

A Monsieur le Docteur G. LACOSTE

A Monsieur le Docteur F. LAPORTE

A Monsieur le Docteur G. HIRTZ

A Monsieur J. MOUNIER
Pharmacien

A Monsieur le Docteur M. PORTMANN
Professeur agrégé

A Monsieur le Docteur J. TOUCHARD

de la Fondation Bergonié

A Monsieur Y. DUCHESNE-FERCHAL

O.R.I.C. honoraire de la Marine
Commissaire de la Marine Marchande (E.R.)
Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaille Militaire
Croix de Guerre

A Monsieur R. BABIN

Pharmacien-Chimiste en Chef de 1re classe C.R.
Professeur agrégé du Service de Santé de la Marine
Docteur en Pharmacie
Docteur ès Sciences
Chargé de cours à la Faculté
Chef du Service de Biochimie à la Fondation Bergonié
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques

Il nous a confié le sujet de cette thèse. Son aide et ses conseils nous ont été d'un grand secours.

Nous l'assurons ici de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur le Médecin Général LE BRETON

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Croix de Guerre des T.O.E.
Chevalier des Palmes Académiques

A Monsieur le Médecin en Chef de 2e Classe FUCHS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre des T.O.E.

A NOS JUGES

Mademoiselle le Professeur G. ROUGIER

Directrice de l'Institut d'Education Physique
Chevalier des Palmes Académiques
Médaille d'Or de l'Education Physique et des Sports

Monsieur le Professeur R. CAMBAR

Professeur de Biologie Animale
à la Faculté des Sciences de Bordeaux
Docteur en Pharmacie
Officier des Palmes Académiques

Nous lui exprimons notre profonde reconnaissance pour son enseignement et pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter de juger cette thèse.

Monsieur le Docteur R. STOLL

Maître de Conférences Agrégé d'Histologie
Docteur ès Sciences
Chevalier des Palmes Académiques

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur A.-P. LACHAPÈLE

Professeur de Carcinologie
Electro-radiologiste des Hôpitaux
Directeur du Centre Anticancéreux de Bordeaux
et du Sud-Ouest
Membre de la Commission du Cancer
(Conseil permanent de l'Hygiène Sociale)
Chevalier de la Légion d'Honneur
Médaille Militaire
Croix de Guerre
Officier des Palmes Académiques

Au cours du long stage que nous avons effectué à la Fondation Bergonié, vous nous avez toujours témoigné la plus grande bienveillance. Vous nous avez placé dans des conditions de travail idéales et votre enseignement nous a été précieux.

Nous voudrions vous dire combien nous restons attaché à votre Service et vous prions de trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

AVANT-PROPOS

Trouver en même temps réunies toutes les variétés de tumeurs malignes est exceptionnel, même dans un Centre spécialisé de lutte contre le cancer. C'est là un obstacle sérieux à toute étude systématique.

Après avoir suivi de nombreux patients à la Fondation Bergonié, nous avons complété notre expérimentation clinique à la Fondation Curie (Paris) grâce à l'amabilité de MM. les Docteurs ENNUYER, ROUSSEAU et BETSCH, qui ont bien voulu nous autoriser à examiner quelques-uns de leurs malades. Nous sommes heureux de leur exprimer ici notre vive gratitude.

Qu'il nous soit permis également de remercier M. le Docteur LOISELEUR, Chef de Service à l'Institut Pasteur, pour son accueil bienveillant.

Nos remerciements iront également à M. le Médecin en chef de la Marine BRUGERE et à M. le Médecin principal MAUBOIS qui nous ont considérablement facilité notre travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION. 15

PREMIÈRE PARTIE. — La Résistance Capillaire. 17

Chapitre I. — Historique. 17

Chapitre II. — La « Résistance Capillaire » ; sa signification. Les méthodes de mesures. 21

A) Rappel de la structure des capillaires. . . . 21

B) Les méthodes de mesure de la R.C. 24

a) Méthodes approximatives ; 24

b) Méthodes quantitatives ; 24
Méthodes par pression ;
Méthodes par dépression ;
L'angiosterromètre de Parrot ;

c) Les conditions mécaniques de la rupture des capillaires. 26

Chapitre III. — Les facteurs de variation de la R.C. 29

A) Facteurs physiologiques. 29

B) Facteurs pharmacologiques. 31

C) Facteurs pathologiques. 34

Deuxième partie. — La valeur de la Résistance Capillaire chez les cancéreux. Les résultats de nos mesures personnelles. 40

Résumé de la deuxième partie. 68

Troisième partie. — Essais d'interprétation. 69

I. — Le système hyaluronidase-antihyaluronidases et son rôle éventuel dans le cancer. 69

II. — L'action de l'hyaluronidase sur la R.C. . . . 74

III. — Essais de mise en évidence de l'hyaluronidase dans le sang des cancéreux : la réaction polarographique de Brdicka. 75

IV. — Autres hypothèses d'interprétation. 78

Conclusions générales. 81

INTRODUCTION

Au début du XX[e] siècle, les tentatives d'explication des phénomènes hémorragiques spontanés ont amené plusieurs chercheurs à étudier les conditions de rupture des petits vaisseaux. La notion de « Résistance Capillaire » est ainsi venue au jour. Sa mesure devenue possible est entrée rapidement parmi les épreuves cliniques classiques du diagnostic des purpuras.

Plus tard, son étude en pathologie générale a permis de mettre en évidence des variations inattendues dans des affections qui semblent cliniquement exemptes du risque hémorragique : variations progressives selon les différentes phases d'une maladie aiguë, ou bien modification durable au cours d'une affection chronique.

De telles constatations peuvent avoir une double utilité :

— Elles permettent souvent l'amélioration d'une thérapeutique et quelquefois sa transformation complète ;

— Elles peuvent aussi attirer l'attention des chercheurs en particulier lorsque l'affection considérée relève d'une étio-pathogénie encore très obscure, et surtout lorsqu'il s'agit du cancer.

La R.C. a fait l'objet de travaux nombreux et récents de la part des physiologistes, qui commencent à mieux connaître ses facteurs. Son éventuelle modification en cancérologie pourrait être le point de départ d'une nouvelle série de

recherches. Son étude dans les différents types de cancer se justifiait d'autant mieux que l'on peut facilement imaginer son rôle possible dans la théorie classique de la propagation des métastases par la voie sanguine.

Nous n'avons pas connaissance de travaux antérieurs systématiques sur la R.C. chez les cancéreux. L'idée de cette étude s'est donc imposée à nous en toute logique.

Avant d'exposer les résultats de nos mesures, et pour nous permettre d'entamer ensuite une discussion sur les hypothèses d'interprétation, il nous a paru indispensable d'exposer, en un essai de synthèse rapide, l'état actuel de nos connaissances sur la R.C. et ses facteurs de variation.

PREMIÈRE PARTIE

LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE

Chapitre premier

HISTORIQUE

Dans sa thèse de Doctorat en Médecine soutenue à Paris en 1945, Galmiche (19) a présenté un historique complet de nos connaissances sur la Résistance Capillaire.

D'après cet auteur, il faut remonter à 1907 avec Hecht (22) pour trouver un premier état sur les circonstances dans lesquelles les capillaires se rompent et la force qu'il faut mettre en jeu pour obtenir cette rupture : il y a donc déjà cinquante ans que la notion de R.C. existe, la première méthode de mesure est une méthode par dépression. Elle subira pendant ce demi-siècle des améliorations successives.

Si, jusqu'à la découverte des premières vitamines hydrosolubles, on utilise inversement une hyperpression avec Weill et Chalier en 1911, Rumpell et Leede en 1912, Hess et Fisch (23) en 1914, Frugoni, Weissmann, Stephan en 1920 et Ohnell en 1928, on revient, avec von Borbely (6) en 1930 au principe énoncé par Hecht en 1907. C'est avec cet auteur et à cette date qu'on trouve les premières mesures de la R.C. représentées par la dépression minima provoquant l'apparition de pétéchies, évaluée en centimètres de mercure.

En 1936, ARMENTANO, BENSATH, BERES, RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI (3) retiennent la méthode de BORBELY pour leurs études concernant les facteurs vitaminiques P dont ils viennent les premiers de montrer les caractères dynamiques vis-à-vis de la R.C.

Depuis cette date, les travaux deviennent très abondants. Retenons, avec GALMICHE, les études de SCARBOROUGH (64) en 1939, utilisant l'aspiration et celles de ZACHO (78) également contemporaines sur la R.C., celles de FRANKE (17) en 1940, ZAHORSKI (79) en 1940-41, celles de RUSZNYAK et BENKÖ en 1941 également, de RÜDEL et de TEY à la même date.

Nous trouvons enfin avec plaisir les noms de l'Ecole Française de LAVOLLAY (30, 31) et de LAVOLLAY et PARROT (29) venir relayer dès 1943 les nombreux travaux étrangers antérieurs, avec leurs études sur la vitamine P. En 1944, LAVOLLAY (33), élève la résistance vasculaire du cobaye normal par des injections intra-péritonéales d'acide ascorbique et en 1945 une autre note de LAVOLLAY (34) traite de la R.C. du cobaye sous l'action des esculosides.

Il faut citer ensuite le travail de LAVOLLAY et de NEUMANN (35) publié en décembre 1947 sur les substances actives contre la fragilité vasculaire et mentionnant les résultats de PARROT, GABE et COTEREAU (50) sur la dissociation des effets vitaminiques C et P sur la R.C. des animaux d'expérience : utilisant un régime scorbutigène spécial, ces auteurs maintiennent très basse la résistance vasculaire malgré l'administration de fortes doses d'acide ascorbique.

Le travail biochimique de LAVOLLAY consiste surtout à rechercher quelle peut être ou quelles peuvent être dans les structures des molécules actives contre la fragilité capilaire, les groupements chimiques responsables de l'activité. Il semble qu'il y ait jusqu'ici dans ce domaine plus « d'hétérostérie » que « d'isostérie ».

En 1952, RONDY (61) utilise aussi la méthode par dépression dans l'étude de la R.C.

C'est en 1954 que, recherchant avant tout des possibilités cliniques rapides, PARROT (52) a conçu un appareil portatif d'un emploi simple, permettant la mesure de la R.C. chez l'homme. L'angiosterromètre de PARROT connaît un succès grandissant et c'est lui qu'utilise FAVRE-GILLY (13) dans son aspiration étude des purpuras.

Les problèmes de la R.C. restent en fait fonction de nos connaissances sur les vaisseaux. Au cours de la séance du 11 février 1955 de l'Académie des Sciences de New-York consacrée à ce problème, LEE, GOEBEL, FULTON (37) ont exposé leurs études sur les changements anatomiques du système vasculaire périphérique, au cours de l'augmentation de la fragilité capillaire ; mais c'est surtout le travail de ZWEIFACH (80) sur la constitution et la structure de la paroi capillaire qu'il faut signaler. C'est sur la composition biochimique du ciment inter-cellulaire qu'il faut se pencher pour connaître plus intimement les facteurs susceptibles de modifier la résistance des parois.

Signalons enfin le récent travail (novembre 1956) de MAILLEFER (41) sur la fragilité capillaire, l'étude critique des méthodes de mesure et leurs applications ; il utilise également la méthode par dépression. La thèse de cet auteur est actuellement sous presse.

En résumé, et en reconnaissant le caractère volontairement incomplet de ce bref historique, nous voyons la somme déjà considérable des travaux suscités par la recherche dans la R.C., tant anatomiques qu'histochimiques, biochimiques et cliniques.

Chapitre II

LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE

Sa signification - Les méthodes de mesure

A) Rappel sur la structure des capillaires.

Avant tout exposé de physiopathologie, il semble nécessaire de rappeler, au moins très brièvement, les notions essentielles de l'histologie et de l'histochimie des capillaires. Des travaux récents de microscopie électronique ont apporté sur ce sujet des éclaircissement intéressants (A. Policard, 58).

D'après Chambers et Zweifach, un réseau capillaire est constitué d'une part par des « canaux de jonctions » ou métartérioles, unissant artérioles et veinules. Leurs parois sont entourées, du côté artériolaire, par des fibres lisses ou cellules de Rouget. Les « capillaires vrais », d'autre part, sont branchés sur ces canaux de jonction, les unissant les uns aux autres. C'est à leur niveau que se passent tous les phénomènes de la physiologie capillaire. Fulton et Lutz (18) ont montré l'existence d'un sphincter de fibres lisses situé au niveau de l'extrémité métartériolaire du capillaire, et susceptible de se contracter avec l'artériole ou indépendamment de celle-ci. Outre les métartérioles et les capillaires vrais, il existe une troisième voie de circulation sanguine entre une artériole et une veinule : elle est constituée par des anastomoses artério-veineuses capables de « shunter » tout un territoire capillaire.

La grande caractéristique des capillaires consiste en leur variabilité : les uns disparaissent lorsque les autres se forment, et ceci pendant toute la durée de la vie ; mais surtout leur diamètre peut passer de 1 à 15 microns en quelques instants ; le sens lui-même de la circulation est variable dans le temps.

Il est possible de distinguer trois éléments différents dans la structure de la paroi des capillaires vrais :

1° *L'endothélium* forme un revêtement constant ; la malléabilité de son cytoplasme permet des diminutions considérables ou au contraire des augmentations de son épaisseur, correspondant respectivement aux états de dilatation ou de rétrécissement des capillaires considérés. Il s'agit d'un cytoplasme habituel, mais d'activité métabolique réduite.

La jonction des cellules endothéliales est effective grâce au ciment inter-cellulaire. C'est à ce niveau cependant que peut s'effectuer la diapédèse des leucocytes selon un processus encore bien mal connu. Le ciment, gel amorphe de glycoprotéines, est susceptible de subir sous l'action de l'hyaluronidase des transformations de son état physico-chimique (dépolymérisation) permettant le passage des grosses molécules (27).

2° *La « membrane basale »*, appliquée contre la face externe de l'endothélium, a une épaisseur de 0,1 à 0,2 microns. Elle est élastique, il semble qu'elle constitue un élément essentiel de la solidité de la paroi capillaire. On peut observer à son niveau une infiltration d'eau ou de protéines, comme fibrine et amyloïde. Des mucopolysaccharides entrent dans sa constitution.

3° *« L'espace conjonctif péri-capillaire »* se situe entre la basale, d'une part, et le tissu ou l'organe auquel est destiné le capillaire, d'autre part. Il appartient au stroma de l'organe, son étendue et sa densité sont variables. Il est le siège de la

plupart des phénomènes normaux ou pathologiques liés aux échanges d'eau et de sels ionisables. On y trouve un réseau de fibrilles collagènes qui, bien plus que la basale, assure la solidité des capillaires. Ces fibrilles subissent l'influence des facteurs vitaminiques actifs sur les systèmes collagènes (vitamine C en particulier), et des facteurs enzymatiques protéolytiques.

Dans cette rapide présentation du système capillaire, nous n'avons retenu que les notions qui semblent intéressantes dans l'étude de la résistance à la rupture de la paroi capillaire. Elle nous permet de conclure que celle-ci dépend de trois éléments : la solidité du ciment inter-cellulaire endothélial, la membrane basale et le réseau des fibrilles collagènes péricapillaires.

* * *

La fragilité capillaire et la perméabilité capillaire doivent-elles être fondamentalement opposées ou bien s'agit-il de deux propriétés étroitement liées dans leur mécanisme et leurs variations pathologiques ?

Pour SZENT-GYÖRGYI, une résistance capillaire faible traduit une augmentation de la perméabilité capillaire. Au contraire, GALMICHE oppose franchement la fragilité capillaire où il s'agit d'irruption sanguine dans une brèche créée *entre* les cellules pariétales et la perméabilité capillaire qui n'est que la possibilité pour des substances non organisées de franchir la paroi *au travers* des mêmes cellules.

En réalité, nous connaissons encore bien mal le mécanisme de la filtration des grosses molécules. Certains auteurs pensent que le ciment intercellulaire ramolli dans certaines conditions de milieu, telles que l'absence de calcium, pourrait malgré sa faible surface permettre le passage de grosses molécules. De plus, la plupart des substances qui renforcent la résistance capillaire diminuent parallèlement la perméabilité.

Quoi qu'il en soit, dans cet exposé, nous ne nous occuperons que de la résistance capillaire qui est d'ailleurs beaucoup plus accessible en clinique grâce à la simplicité des méthodes de mesure.

B) Les méthodes de mesure de la R.C.

a) Méthodes approximatives.

Le signe du lacet de Weill et Chalier : un lien élastique s'oppose, au niveau du bras, à la circulation de retour. S'il y a apparition de pétéchies avant le délai de 10 minutes, le signe est positif.

Les autres méthodes n'en sont que des variantes, avec l'utilisation d'un brassard d'un appareil à tension. On maintient la contre-pression à 2 cm de mercure environ au-dessous de la maxima, pendant 5 à 10 minutes suivant les techniques. Une fois estompée la teinte bleutée des téguments, on constate l'apparition de pétéchies, si le signe est positif, au niveau du pli du coude.

b) Méthodes quantitatives.

1° *Méthodes quantitatives par pression* (type : méthode de Gothlin). Ce sont des améliorations des méthodes approximatives. Elles consistent à mesurer le temps d'apparition des pétéchies pour une pression donnée, ou bien le nombre de pétéchies pour un temps et une pression donnés.

On conçoit que les résultats de ces méthodes sont trop étroitement dépendants de la pression artérielle. C'est pourquoi, avec la grande majorité des auteurs, nous avons préféré utiliser une méthode par dépression.

2° *Méthodes quantitatives par aspiration.* — Les appareils de Borbely, de Franke, de Gorecki-Zahorski, de Tey et de Rondy consistent tous essentiellement en une petite

ventouse dans laquelle une dépression mesurée, exercée pendant un certain temps, provoque l'apparition de pétéchies au niveau de la zone cutanée soumise à cette dépression. Ce sont tous des appareils précis, mais encombrants.

Le capillodynamomètre de LAVOLLAY, utilisé également par GALMICHE, constitue un progrès par sa simplicité.

Personnellement, nous avons utilisé l'angiostérromètre de J.-L. PARROT (52), appareil d'une utilisation très simple et présentant le minimum d'encombrement. Il est constitué par une ventouse à bords lisses couplée d'un manomètre et dans laquelle il est possible de créer, à l'aide d'une petite pompe actionnable d'une seule main, une dépression exprimée en centimètres de Hg. La plus faible dépression capable de provoquer la rupture des capillaires mesure la R.C. Pour la déterminer avec exactitude, on procède par « encadrement » ; il faut effectuer plusieurs mesures successives sur différentes zones voisines d'un même territoire cutané pour déterminer deux dépressions de valeurs peu différentes et respectivement capable et incapable de provoquer l'apparition de pétéchies. La R.C. est mesurée par la moyenne de ces deux valeurs.

L'appareil étalonné nous permet d'utiliser des dépressions allant de 4 à 60 cm de Hg.

Dans la région sous-claviculaire interne préconisée par GALMICHE et PARROT, la R.C. varie classiquement entre 25 et 35 cm de Hg dans les conditions normales. L'appareil que nous avions en main nous a donné chez nos témoins des résultats très supérieurs (peu importe pour nous la valeur absolue de la mesure, puisque nous désirons seulement établir une comparaison entre nos différents malades). La mesure en ce territoire était donc particulièrement commode pour mettre en évidence les fortes diminutions de la R.C. Par contre, la région sous-claviculaire externe (fosse coracoïdienne, sillon delto-pectoral) où il est reconnu que la R.C. est toujours plus faible, était intéressante pour

les résultats de R.C. élevée. Cette région présente d'ailleurs l'avantage d'être habituellement protégée de l'action de l'air et du soleil, d'où des conditions de mesure plus constantes. Nos mesures sur 7 témoins, hommes de 20 à 50 ans, nous ont donné les résultats suivants :

Région sous-claviculaire interne	Région sous-claviculaire externe
—	—
R.C. > 60	24
> 60	34
> 60	60
> 60	37
> 60	60
> 60	9
> 60	30
Moyennes :	
R.C. > 60	R.C. = 36

c) Les conditions mécaniques de la rupture des capillaires.

Lorsque l'on crée un certain vide dans la ventouse, le territoire cutané recouvert par celle-ci tend à combler cette dépression en pénétrant dans la ventouse, formant une sorte de calotte sphérique. L'augmentation de volume de cette zone est en partie rendue possible par l'afflux sanguin qui se produit au niveau du système capillaire d'une façon passive. C'est cet afflux sanguin passif qui provoque la distension de la paroi capillaire, distension qui devient telle que cette paroi cède, permettant l'extravasation du sang qui continue à affluer sous l'influence de la dépression extérieure. C'est là le mécanisme de l'apparition des pétéchies.

On conçoit que pour qu'il y ait rupture vasculaire, il faut que l'afflux sanguin au niveau des capillaires considérés puisse se faire le plus librement possible. Or, les bords de

la ventouse interrompent plus ou moins la circulation. Ils peuvent l'interrompre d'autant plus facilement que la pression intra-capillaire est plus faible, et la dépression à exercer pour provoquer, malgré tout, l'afflux sanguin, sera d'autant plus forte. En conséquence, la « résistance capillaire » sera d'autant plus élevée que la pression intra-capillaire sera plus basse dans le territoire cutané considéré.

Donc peuvent intervenir, dans les variations de la R.C., des facteurs agissant directement sur la paroi des capillaires (ce sont certainement les plus importants), et d'autres exerçant leur influence par l'intermédiaire des modifications de la pression sanguine.

Chapitre III

LES FACTEURS DE VARIATION DE LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE

A) Facteurs physiologiques.

Il faut retenir avant tout l'importance des *variations individuelles* : Galmiche (19) trouve des chiffres de R.C. normaux dans 80 % seulement des cas ; dans les 20 % restants, la R.C. est plus faible ou plus élevée sans raison apparente.

— *L'âge*, selon Galmiche, ne paraît pas avoir d'influence ; cependant les travaux plus récents de Binet, Bourlière et Coullaud (5) permettent de conclure à une augmentation chez les septuagénaires et octogénaires non hypertendus et sans autres troubles pathologiques décelables, alors qu'elle est diminuée chez tous les vieillards qui présentent des troubles pathologiques, même une hypertension artérielle isolée. Chez les prématurés on rencontre une diminution de la R.C. qui relève d'une thérapeutique par la vitamine E.

— *Le sexe* : d'après Galmiche, citant Franke, la R.C. est un peu plus basse chez la femme, et diminue encore de 10 % pendant les jours qui précèdent immédiatement les règles.

— *La race* : la R.C. serait plus basse dans la race blonde nordique, mais ceci sans aucune certitude.

Il semble nécessaire de rapprocher de ce facteur génétique la simple *exposition habituelle à l'air et au soleil* : il nous a semblé que les sujets bronzés avaient une R.C. plus

élevée que leurs congénères à la peau blanche. De même, chez un même individu, la R.C. paraît être différente dans deux territoires proches l'un de l'autre mais dont l'un est toujours exposé à l'air et l'autre toujours recouvert. Toutefois, nous n'avons pas fait d'étude systématique à ce sujet.

— *La température* : le froid élève peu la R.C. alors que la chaleur l'abaisse assez nettement. Le rôle de la température cutanée semble primordial dans les variations individuelle (44).

— Il n'y a pas de variations nettes au cours des différentes phases de la *digestion.*

— Dans le *cycle nycthéméral,* on noterait un maximum vers 20 heures.

— *Les variations dans le temps* sont importantes, il est rare que la courbe d'un même sujet ne comporte pas quelque sinuosité.

— *Le régime alimentaire* apporte en quantité variable les facteurs vitaminiques actifs sur la R.C. C'est peut-être lui le responsable de ces variations de R.C. dans le temps, d'autant plus que des cobayes soumis à un régime fixe ne présentent pas de tels phénomènes.

— *L'exercice musculaire* : PARROT (52) a constaté que ce facteur entraîne chez le cobaye des variations complexes de la R.C. constituées par une faible élévation primaire suivie d'un abaissement, puis d'une élévation secondaire.

— *Variations topographiques* : il est indispensable de mesurer la R.C. en une zone bien précise choisie une fois pour toutes, les auteurs sont unanimes à le reconnaître. Ils utilisent des régions variables : diverses faces de l'avant-bras et du bras, région interomospinale haute... Nous nous en sommes tenu aux recommandations de BORBELY, PARROT, GALMICHE qui préconisent la région sous-claviculaire.

B) Facteurs pharmacologiques.

1° Substances qui élèvent la R.C.

Citons : les sels de calcium, les antihistaminiques de synthèse (Parrot et Galmiche), la vitamine C, de nombreux composés flavoniques, dont notamment les hétérosides du catéchol, épicatéchol, quercétol, rutine et les dérivés des différents citrus ; l'adrénaline, son dérivé l'adrénochrome, les inhibiteurs de l'oxydation de l'adrénaline, certains antithyroïdiens (thiourée, constituants de la graine du colza), la splénine A de Ungar, la cortisone et la corticostimuline.

La vitamine C (35) : elle suffit à maintenir une R.C. normale chez des animaux soumis à des régimes qui, en son absence, entraînent la fragilité capillaire. Quant aux autres substances qui renforcent la R.C., même les plus actives, elles se montrent de moins en moins efficaces lorsque l'animal se carence en acide ascorbique.

Les facteurs vitaminiques P : on s'accorde à ne reconnaître qu'une origine exogène et végétale aux facteurs vitaminiques actifs sur la R.C. Néanmoins, en raison de la célébrité mondiale du nom de Szent-Gyrgöyi, nous classerons ces facteurs en facteurs végétaux et animaux.

— Facteurs végétaux : les origines les plus diverses ont été reconnues tout d'abord par Lavollay comme sources de facteurs de R.C. et nous avons vu qu'il pouvait y avoir une grande hétérogénéité chimique entre les produits actifs. Fabianek a publié également de nombreuses notes sur les vitamines P et la fragilité capillaire. Cependant, la plupart des auteurs reconnaissent dans la vitamine C^2 ou P des dérivés des flavones. En 1955, Willaman (77) signale les 33 types d'activités biochimiques et physiologiques ressortissant aux 137 flavonoïdes naturels, desquels il cite en priorité les colorants flavoniques dérivés du quercétol et

du gossypétol. Le catéchol du gambir et l'épicatéchol d'acacia catéchu sont dans leurs formes isomériques actives, d'excellents aglycones facteurs vitaminiques P actifs sur la résistance des capillaires, de même que l'hétéroside rhamnoglucoquercétol qui n'est autre que le rutoside de ruta graveolens et de la luzerne.

— Facteurs animaux : Nous ne ferons que signaler ici que SZENT-GYÖRGYI (70) a réussi à extraire du thymus, en 1954, à la concentration de 0,1 mg par gramme d'organe frais, un flavonoïde caractéristique présentant la plupart des propriétés des flavonoïdes végétaux. Pour cet auteur, le flavonoïde extrait du thymus doit conduire à une meilleure compréhension du rôle de la glande et à l'isolement de son hormone, mais il n'a pas encore prouvé s'il y avait un rapprochement à établir entre la teneur en flavonoïde endogène et la R.C. de l'homme.

La vitamine B^{12} : nous en reparlerons à propos de la fragilité capillaire diabétique.

L'adrénaline : elle élève également la R.C. (48). Les inhibiteurs de son oxydation provoquent l'élévation de son taux et ont ainsi la même propriété (32). Son action constrictrice sur le système artériel cutané entraîne une diminution de la pression intra-capillaire, donc une augmentation de la R.C. Les substances douées d'activite vitaminique P renforceraient son action.

L'adrénochrome aurait une influence sur la R.C., en permettant l'excitabilité sympathique du cœur et des vaisseaux (63).

Certaines *substances douées d'activité anti-thyroïdienne* peuvent également provoquer une augmentation de la R.C. Outre la vitamine C, c'est le cas de la thiourée et de la graine de colza (32). L'acide ascorbique et l'épicatéchine en association permettent la mise au repos de la thyroïde et des animaux scorbutiques (49).

Citons aussi la *splénine A* de Ungar (73), formée au niveau de la rate aux dépens de l'acide ascorbique.

La cortisone (51) provoque chez le cobaye une rapide élévation de la R.C., suivie d'un abaissement relatif, puis d'une élévation tardive. La corticostimuline provoque des modifications assez analogues ; cependant, l'élévation primaire est moins précoce (sans aucun doute en raison du temps nécessaire à la mise en jeu du relai surrénal), et l'élévation tardive est moins nette (d'où la notion d'intervention d'un possible mécanisme régulateur de la R.C.). La vasopressine a la même propriété (54).

Notons, en passant, qu'en cancérologie (2), la cortisone a une action favorable sur les accidents de la radiothérapie et une étude sérieuse de la question montre qu'elle n'a pas d'influence défavorable sur l'extension locale ou à distance du processus néoplasique.

Les antihyaluronidases : nous voudrions ici leur réserver un paragraphe, mais la plupart des substances énumérées ci-dessus sont précisément douées de cette activité.

2° Substances qui diminuent la R.C.

Une concentration élevée en ions H + modifie l'état physique du ciment endothélial.

Les sels d'or, le salicylate de soude et les alcalins, lorsqu'ils sont administrés pendant longtemps, provoqueraient l'apparition d'une fragilité capillaire.

Le rôle de l'arsenic est controversé.

L'histamine : c'est Franke (97) qui lui a reconnu le premier cette propriété. Son rôle sur la R.C. semble très important en pathologie.

L'acétylcholine provoque également une diminution de la R.C.

Les hormones femelles semblent avoir été peu étudiées, malgré les variations de R.C. que l'on observe dans le cycle génital de la femme.

Les enzymes protéolytiques (35) : on a observé une augmentation de l'activité de la cathepsine au cours du scorbut ; d'autre part, une injection de trypsine détermine une augmentation de la perméabilité capillaire, tandis qu'une injection de papaïne provoque des hémorragies capillaires comparables à celles du scorbut.

Le rôle des enzymes protéolytiques est-il important dans le mécanisme de la fragilité capillaire? Ce n'est pas impossible, d'autant plus que les substances douées d'activité vitaminique P s'opposent plus ou moins, chez le cobaye, aux effets de la papaïne (Puig-Muset). Le rôle de la vitamine E sur la R.C. s'explique peut-être aussi par son action régulatrice sur l'activité protéolytique du sérum.

Les enzymes du type hyaluronidase : nous aurons à reparler plus loin de leur rôle éventuel.

C) Facteurs pathologiques de la R.C.

La fragilité capillaire est fréquente en pathologie.

Parmi les *maladies carentielles*, le scorbut se place évidemment au premier rang. Nous n'y reviendrons pas.

Les maladies isolées des capillaires.

1° *La fragilité capillaire* : c'est le nom d'un syndrome caractérisé par le seul abaissement de la R.C. Il peut quelquefois révéler des troubles neuro-végétatifs, des troubles endocriniens, digestifs, hépato-rénaux, des carences frustes. Temps de saignement, temps de coagulation, nombre de plaquettes et rétraction du caillot sont normaux. L'abaissement considérable de la R.C. est le seul facteur pathogénique des hémorragies caractéristiques du syndrome.

2° *Les purpuras inflammatoires* : caractérisés uniquement par des troubles de la perméabilité et de la R.C., et histologiquement par une « péricapillarite diapédétique » avec œdème.

Le purpura pétéchial inflammatoire aigu ou purpura rhumatoïde (syndrome de SCHÖNLEIN-HENOCH) ne s'accompagne d'aucun trouble de la coagulation, le nombre des plaquettes est normal. Quant à la R.C., elle est variable suivant les territoires où elle est mesurée : elle est abaissée dans les régions envahies par l'éruption et normale dans les zones indemnes (43).

Dans la grande majorité des cas, il n'est pas possible de déceler la cause de ce purpura.

LES MALADIES DES CAPILLAIRES ASSOCIÉES A DES TROUBLES SANGUINS.

L'hémogénie : elle mérite d'être citée en tête.

Sa caractéristique essentielle est la leucopénie. Le nombre des thrombocytes est inférieur à 120 000 par mm^3.

Si le T.C. est normal, le T.S. est très élevé (12 minutes à plusieurs heures). Il y a irrétractilité du caillot.

La R.C. est fortement diminuée.

Le rôle du facteur plaquettaire apparaît ici. Certes, la fragilité capillaire de l'homogénie est difficilement explicable par la seule thrombopénie. Toutefois, il est évident qu'une petite brèche créée au niveau de la paroi vasculaire ne peut être immédiatement obturée par le clou plaquettaire hémostatique de HAYEM, et l'extravasation sanguine en est d'autant facilitée.

Les thrombopénies secondaires (1) : elles doivent être distinguées de l'hémogénie, maladie héréditaire. La diminution du nombre des plaquettes peut se rencontrer dans :

— Les hémopathies malignes ou graves (leucémies aiguës et chroniques, aplasie médullaire), l'envahissement néoplasique du squelette, une myélofibrose quelquefois ;

— Les splénomégalies, comme la maladie de GAUCHER, le syndrome de FELTY, le syndrome de BANTI, la cirrhose splénomégalique, les splénopathies de toutes natures. On sait que la splénectomie provoque dans beaucoup de ces cas une réapparition presque immédiate et définitive des plaquettes. Peut-être la rate élabore-t-elle des substances arrêtant, selon un mécanisme hormonal, la maturation des mégacaryocytes et la mise en circulation des plaquettes ;

— Les états septicémiques et les maladies infectieuses s'accompagnent souvent d'une atteinte de la thrombocytopoïèse ;

— L'urémie, la cirrhose hépatique sont dans le même cas.

Il faut enfin réserver une place de choix aux agents médicamenteux, parmi les facteurs étiologiques des thrombocytopénies.

C'est le cas du Sédormid. Ce corps serait susceptible de se fixer sur les plaquettes d'un sujet « sensible », formant un complexe antigénique qui détermine l'apparition d'anticorps. Ces anticorps réagiraient à leur tour avec le complexe antigénique qui ne manque pas de se former dès l'absorption suivante du produit, d'où l'accident thrombocytopénique aigu.

Les troubles de la coagulation : La R.C. peut s'y trouver également abaissée (d'une façon très inconstante. C'est le cas de certaines dysprothrombies, les hémophilies atypiques, certaines fibrinopénies.

Les maladies infectieuses :

— La fièvre (et la pyrétothérapie) provoque par elle-même une diminution de la R.C.

— Les toxi-infections (dothiénentérie, diphtérie) s'accompagnent d'une certaine fragilité capillaire. GALMICHE pense qu'il s'agit là d'un signe du syndrome malin des maladies infectieuses.

— Les fièvres éruptives : la scarlatine est un exemple frappant : la R.C. est extrêmement basse à la sortie de l'exanthème et remonte lentement à partir de la troisième semaine. La toxine streptococcique semble être en cause. GALMICHE cite encore la varicelle.

La tuberculose : les résultats sont variables. Il semble que l'administration de PAS provoque un certain abaissement de la R.C., que MAILLEFER prévient ou combat par l'administration de bioflavonoïdes citriques et de vitamines C. Cet abaissement, d'ailleurs important, de la R.C. au cours des traitements par le PAS, ne serait-il pas en rapport avec l'adjonction répétée d'hyaluronidase dans le liquide de perfusion ?

Les cardiopathies : la fragilité capillaire que l'on observe quelquefois dans les insuffisances cardiaques graves semble relever de facteurs associés tels que l'athérome, l'insuffisance hépatique, la fièvre, l'augmentation de l'histaminémie...

Les manifestations allergiques : leurs incidences sur la R.C. ont fait l'objet de la thèse de RONDY (61). SCHABER (65) avait observé la fragilité capillaire dans l'eczéma. ROSENBERG (62) dans l'urticaire (il expliquait ce phénomène par l'hypovitaminose C). Dans les accidents anaphylactiques, la fragilité capillaire est provoquée par la libération d'histamine et d'acétylcholine.

D'une façon plus générale, tous les phénomènes allergiques s'accompagnant d'une libération d'histamine sont caractérisés par l'abaissement de la R.C.

R. PAUTRIZEL, M^me^ PAUTRIZEL-BEZIAN et F. TAYEAU (55) ont montré que les substances vitaminiques P modifient les terrains allergiques en diminuant la fragilité capillaire.

C'est pourquoi RONDY propose de les utiliser, en association avec la vitamine C, dans les traitements des manifestations allergiques.

Les maladies dégénératives : il convient de citer l'hypertension et le diabète.

La fragilité capillaire des diabétiques nous intéressera particulièrement parce qu'il semble qu'elle met en jeu un facteur nouveau de la R.C. : la vitamine B^{12}. LEDERER (36) obtient une augmentation très significative de la R.C. par administration de fortes doses de vitamines B^{12} aux diabétiques présentant une fragilité capillaire anormale et des lésions caractéristiques du fond d'œil. Il a basé son expérimentation sur les résultats de D. BECKER et collaborateurs, qui avaient constaté que l'excrétion de cette vitamine est considérablement augmentée chez ce genre de malades, alors qu'elle est diminuée lorsque le fond d'œil est normal.

La cirrhose alcoolique du foie : on y observe fréquemment une diminution de la R.C.

L'intoxication oxy-carbonée s'accompagne d'une fragilité capillaire d'autant plus importante qu'elle est plus profonde. On connaît les troubles vaso-moteurs et la tendance hémorragique de cet accident.

Action des agressions générales non spécifiques : en 1953, PARROT (51) a étudié l'influence du froid, de l'asphyxie, de l'hémorragie sur la R.C. du cobaye. Il observe d'une façon assez inégale des variations que l'on peut diviser en trois phases : élévation précoce, abaissement secondaire, élévation tardive. Nous avons vu qu'il avait obtenu les mêmes résultats avec des injections de cortisone et de corticostimuline.

De plus, en 1956 (54), il a mis en évidence les mêmes variations après administration aux cobayes, par voie intrapéritonéale, de vasopressine extractive pure ou de solutions hypertoniques de chlorure de sodium.

Cela lui a permis d'imaginer un mécanisme possible de ces modifications :

Sous l'action de stimuli nerveux issus des osmo-récepteurs ou déclenchés par une agression générale, il y aurait mise en circulation de vasopressine. Sous l'influence de celle-ci, le lobe antérieur de l'hypophyse sécréterait la corticostimuline responsable à son tour de la mise en circulation de cortisostéroïdes au niveau du cortex surrénal. Ceux-ci agiraient notamment sur les petits vaisseaux, et l'une des conséquences de cette action serait en particulier les variations de la R.C. dont nous avons parlé.

Le cancer : en 1940 déjà, dans une étude sur l'influence de la vitamine P sur la R.C. en clinique, LEXER (38 *bis*) avait remarqué l'abaissement de celle-ci dans quelques cas de tumeurs malignes, celles du sein en particulier. Nous ne connaissons pas d'autres travaux sur les modifications de la R.C. chez les cancéreux.

Action des rayons X et du radium : BULLO a montré en 1940, selon GALMICHE, qu'ils abaissent considérablement la R.C.

DEUXIÈME PARTIE

LA VALEUR DE LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE CHEZ LES CANCÉREUX

LES RÉSULTATS DE NOS MESURES PERSONNELLES

Nous avons mesuré la R.C. de 116 patients, dont 88 ont été vus à la Fondation Bergonié et 28 à la Fondation Curie.

Pour des raisons de plus grande clarté, nous avons jugé préférable d'exposer nos résultats sous la forme de tableaux groupant les observations d'après les localisations primitives des tumeurs.

Dans la première colonne figure le numéro d'ordre que nous avons donné à chaque cas.

Ensuite, le numéro du dossier du malade lorsque celui-ci a été vu à la Fondation Bergonié, ou bien les initiales F.C. s'il s'agit d'un malade de la Fondation Curie.
Puis sont indiqués nom, âge et sexe du malade.

Nous avons groupé dans une même colonne les renseignements qui concernent la tumeur primitive : son siège, son extension locale, son diagnostic histologique.

Nous avons ensuite jugé bon de mettre en évidence la date du premier symptôme clinique.

L'existence éventuelle de métastases mérite une colonne spéciale.

Puis nous signalons les traitements antérieurs à la mesure, et, s'il y a lieu, des observations diverses sur l'évolution.

Après la date de la mesure, sont enfin indiquées les deux valeurs de la R.C. au niveau des régions sous-claviculaires interne et externe, évaluées en cm de Hg d'après la graduation de l'appareil.

Lorsque nous indiquons le nombre 60, c'est que la R.C. est en réalité supérieure aux 60 cm Hg théoriques qui correspondent au maximum de dépression mesurable que l'on peut créer dans la ventouse.

Rappelons que nos 7 témoins nous ont donné les valeurs moyennes de :

— région s.c.i. : 60 région s.c.e. : 36.

CANCER I

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE	1er symptôm
1	57.160	Gui. A.	49	M.	*Epithélioma pavimeneux* malpighien de la lèvre inférieure (petite ulcération).	Déb. 56
2	57.399	Sui. P.	79	M.	*Epithélioma pavimenteux* à forte différenciation épidermoïde. Lèvre inférieure : lésion de 1,5 × 5 cm.	Janv. 57
3	57.132	Dul. J.	55	M.	*Epithélioma pavimenteux épidermoïde.* Lèvre inférieure (commissure gauche), lésion de 2 × 1 cm.	Mars 57
4	56.082	Cor. E.	37	M.	*Epithélioma pavimenteux épidermoïde.* Lèvre inférieure ; lésion de 2,5 × 1 cm.	

Conclusion. — La R.C. est moyennement abaissée.

ÉPITHÉLIOM

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE	1er symptôm
1	57.382	Cas. V.	57	F.	Au niveau du crâne : *épithélioma pavimenteux* à faible différenciation épidermoïde.	1949
2	57.124	Gui. R.	60	M.	*Epithélioma pavimenteux* à faible différenciation épidermoïde de la commissure palpébrale externe gauche. Ulcération de 2 × 1 cm.	1956
3	57.066	Lou. P.	82	M.	*Epithélioma pavimenteux* à forte différenciation épidermoïde. Tumeur de la main gauche (5 cm de diamètre).	Juin 56
4	57.159	Eym. A.	64	M.	*Epithélioma pavimenteux* à très forte différenciation épidermoïde, tumeur de la face de 2 cm de diamètre.	
5	46.218	Lal. C.	70	F.	*Epithélioma baso-cellulaire* du menton.	1949
6	F.C.	Fair. A.	36	M.	*Epithélioma non épidermoïde pigmenté* du mamelon droit.	1956

LA LÈVRE

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
		13-3-57	48	31
Adénopathie sous-maxillaire et carotidienne droite.		15-7-57	42	19
Ganglions cervicaux sous-maxillaires.		10-5-57	31	19
Volumineux ganglion sous-maxillaire gauche.	21 à 27-2-56 : curiepuncture. Avril 56 : contacthérapie.	30-4-57	50	31

CUTANÉ

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
		10-7-57	28	12
Petit ganglion prétragien.	Contacthérapie 6 000 r.	20-6-57	15	11
Très grosse adénopathie axillaire gauche.		11-4-57	12	9
		13-3-57	48	30
	Nov.-déc. 56 : contacthérapie.	14-5-57	10	8
	En cours de radiothérapie.	23-8-57	29	14

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE : diagnostic histologique ; extension locale.	1er symptôm
1	57.156	Gac. A.	69	M.	*Epithélioma* ayant envahi la moitié droite de la langue.	Déc. 56
2	56.511	Le C.	61	M.	*Epithélioma pavimenteux*. Extension : deux tiers antérieurs de la langue.	Janv. 5
3	57.139	Lar. M.	67	M.	*Epithélioma* des trois quarts postérieurs de langue et base de la langue.	1956
4	57.155	Dub. J.	58	M.	*Epithélioma pavimenteux* du bord gauche de la langue et amygdale.	Janv. 5
5	57.212	Lar. A.	74	M.	*Epithélioma indifférencié* de la base de la langue et du sillon glosso-épiglottique.	Févr. 5
6	57.302	Ph.. F.	68	M.	*Epithélioma épidermoïde* de la langue peu étendu.	Mai 57
7	57.302	Bur. A.	41	M.	*Epithélioma pavimenteux* de la moitié gauche de la langue.	Oct. 56
8	56.161	Dep.	57	M.	*Epithélioma* de la base de langue et du sillon glosso-amygdalien.	Avr. 56
9	56.532	Dij. A.	61	M.	*Epithélioma pavimenteux* de la base de la langue.	Sept. 5
10	57.196	Gui. L.	53	M.	*Epithélioma malpighien* de la moitié gauche de la langue.	Févr. 5
11	57.064	Vit. E.	60	M.	*Epithélioma spino-cellulaire* de la base de la langue.	Oct. 56

Conclusion. — La R.C. est franchement abaissée dans la plupart des cas. Elle est très élevée chez un malade à la période de cachexie (cas n° 3).

DE LA LANGUE

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c..	R.C. s.c.e.
Volumineuses adénopathies cervicales droites.	Radiothérapie de contact en mars 57. Depuis le 8-7-57 : Cortancyl, 20 mg J. Les lésions se sont étendues.	15-7-57	60	48
Plusieurs ganglions cervicaux volumineux.	Nov.-déc. 56 : radiothérapie (9 000 r).	13-3-57	55	34
Volumineuses adénopathies sous-maxillaires ak.	Très mauvais état général. Cachexie.	13-3-57	60	60
	Du 23-3-57 au 8-4-57 : radiothérapie de contact (10 740 r).	5-4-57 26-4-57	38 45	9 30
	Radiothérapie en cours (début le 20-4-57).	10-5-57	18	15
	11-7-57 : début de la radiothérapie de contact.	15-7-57	37	18
	Du 1er au 15 juin 57 : radiothérapie de contact (8 000 r). Par ailleurs, tuberculose pulmonaire.	15-7-57	45	35
Ganglion cervical.	Avril-mai 56 : radiothérapie (6 000 r.). Janv.-févr. 57 : radiothérapie (7 800 r). 15-7-57 : début de traitement par le E 39.	26-7-57	21	12
	Nov.-déc. 56 : radiothérapie. 8-7-57 : début de radiothérapie.	31-5-57	24	16
Adénopathie carotidienne et sous-maxillaire.	16-4-57 : début de radiothérapie.	30-4-57	16	11
Adénopathie cervicale.	18-2-57 : début de radiothérapie. 9-4-57 : fin de radiothérapie (10 500 r).	18-4-57	58	42

ÉPITHÉLIOMA

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEURS PRIMITIVES	1er sympt
1	56.094	Mauv. P.	54	M.	*Epithélioma pavimenteux* épidermoïde du sillon glosso-amygdalien.	Févr.
2	57.105	Rag. M.	59	M.	*Epithélioma malpighien* de l'amygdale.	Avril
3	F.C.	Esp. M.	59	M.	*Epithélioma malpighien* de l'amygdale.	Mars

ÉPITHELIOMA

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEURS PRIMITIVES	1er sympt
1	53.330	Fin. J.	54	M.	*Epithélioma baso-cellulaire* de la vallécule gauche.	Juin 5
2	57.147	Pin. A.	57	M.	*Epithelioma épidermoïde* de l'hemi-larynx gauche.	Sept. 5

CANCER

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEURS PRIMITIVES	1er sympt
1	57.074	And. M.	65	F.	*Cancer de la thyroïde* ayant nécessité une thyroïdectomie totale en octobre 55.	Janv.
2	56.343	Rat. D.	21	M.	*Epithelioma papillaire* de la thyroïde.	Avril 5
3	F.C.	Cha. M.	82	F.	*Epithélioma peu différencié* de la glande thyroïde. Tumeur volumineuse.	Mars 5

L'ORO-PHARYNX

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
	Mars-avril 56 : radiothérapie, 8 000 r.	26-4-57	30	13
Adénopathie cervicale.	Mars 57 : radiothérapie sur l'adénopathie, 5 000 r. Contacthérapie, 5 240 r.	15-4-57	39	27
Adénopathie cervicale droite. Métastases rachidiennes (D6-D7).	1955 : rœntgenthérapie, 23 000 r. Exérèse des adénopathies. Janv. 57 : radiothérapie de contact, 1 100 r. 2 juill. 57 : début de radiothérapie.	14-8-57	58	30

PHARYNGO-LARYNX

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
Adénopathie cervicale.	1-7-53 : curage ganglionnaire.	8-7-57	56	37
	Septembre 56 : radiothérapie. 1-5-57 : début de la radiothérapie.	13-5-57	32	19

LA THYROIDE

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
Adénopathie rétro-angulo-maxillaire droite.	Octobre 55 : thyroïdectomie totale. Février 57 : récidive locale. 1-3-57 : Iode 131, 30 mc. 13-3-57 : Iode 131, 30 mc.	2-4-57	43	29
Ganglion sus-claviculaire.	Juillet 56 : thyroïdectomie sub-totale. Août-sept. 56 : radiothérapie, 8 000 r. 20-10-56 : Iode 131 : 30 mc. 28-11-56 : Iode 131 : 50 mc.	2-4-57	53	37
	29-6-57 : début de radiothérapie. Après quelques séances seulement, disparition complète de la tumeur.	14-8-57	46	17

CANCER

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE	1er sympt
1	57.195	Gui. G.	50	M.	*Epithélioma* du 1/3 moyen.	Sept.
2	57.301	Coc. F.	49	M.	*Epithélioma pavimenteux.*	Mars
3	57.181	Laf. S.	58	M.	*Epithélioma pavimenteux* baso-cellulaire.	Mars
4	57.245	Sac. J.	60	M.	*Epithélioma pavimenteux* spino-cellulaire.	Janv.
5	56.617	Gim. C.	51	M.	*Epithélioma spino-cellulaire* à différenciation épidermoïde moyenne.	Déc.
6	57.285	Caz. H.	42	M.	*Epithélioma pavimenteux.*	Févr.
7	57.219	Sic. A.	66	M.	*Epithélioma pavimenteux* de type intermédiaire.	Mars
8	F.C.	Pél. G.	63	M.	*Epithélioma épidermoïde* de l'œsophage. Il y a 15 ans : curiepuncture pour épithélioma du plancher buccal. *Très nombreux nævi pigmentaires.*	

CANCER

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE	1er sympt
1	57.150	Dav. F.	70	M.	Tumeur maligne du cæcum (exérèse en 1952).	195
2	56.558	Zim. J.	53	M.	*Epithélioma cylindrique* du rectum. Exérèse en juillet 54.	Fin 5
3	57.093	Bid. J.	55	M.	*Epithélioma cylindrique* glandulaire lieberkuhnien.	Mai 5

'ŒSOPHAGE

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
	17-4-57 : début de la cyclothérapie.	16-4-57	40	18
	27-6-57 : début de la cyclothérapie.	8-7-57	60	40
	8-4-57 : début de la cyclothérapie.	10-5-57	60	32
Adénopathie sous-claviculaire gauche.	15-5-57 à 20-6-57 : cyclothérapie : 7 1807.	15-7-57	60	38
	Janv. et février 57 : cyclothérapie.	30-4-57 15-7-57	60 60	13 8
	27-6-57 : début de la cyclothérapie.	15-7-57	51	23
	24-4-57 : début de la cyclothérapie.	10-5-57	60	25
	30-7-57 : début de radiothérapie.	23-8-57	19	9

'INTESTIN

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
Sommet pulmonaire droit.	Exérèse de la tumeur en 1952. 23-3-57 : début de la cyclothérapie.	6-4-57	46	12
Au niveau du corps de L5.	1954 : exérèse. Août 1956 : radiothérapie. Déc.-janv. 57 : traitement par le E 39 (495 mg).	12-3-57	45	26
		13-3-57	42	20

CANCER

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE	1er sympt
1	57.318	Cas. J.	50	M.	*Epithélioma atypique anaplasique.*	Août
2	57.184	Las. A.	53	M.	Tumeur bronchique (exérèse en 1952).	195
3	F.C.	Le B.	62	M.	*Carcinome épidermoïde différencié mature.* Grosse tumeur englobant le pédicule, propagée au péricarde.	Déb.
4	F.C.	Del. G.	60	M.	*Epithélioma anaplasique à grosses cellules* de la bronche-souche gauche.	Avril
5	57.175	Cha. J.	59	M.	Diagnostic non confirmé histologiquement.	Mars
6	F.C.	Bas. L.	56	M.	*Carcinome épidermoïde différencié mature.*	Févr.
7	F.C.	Cha. G.	»	M.	*Carcinome épidermoïde différencié mature.*	Janv.
8	F.C.	Gla. R.	59	M.	*Epithélioma épidermoïde peu différencié.*	Oct. 5
9	F.C.	Coh. A.	63	F.	*Epithélioma malpighien* de la lobaire inférieure gauche.	Sept.
10	F.C.	Vau. R.	»	M.	*Carcinome épidermoïde différencié* de la lobaire supérieure droite.	Mai 5
11	57.188	Ker.	50	M.	*Epithélioma pavimenteux épidermoïde.*	Mars

Conclusion. — La R.C. est normale ou légèrement élevée dans la plupart des cas.

POUMON

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
Nombreuses adénopathies médiastinales.	15-7-57 : pneumonectomie totale.	8-7-57	60	35
Tumeur cervicale. Ponction biopsie ; épi. atypique.		5-4-57	60	41
	26-4-57 : thoracotomie exploratrice. 13-6-57 : début de radiothérapie.	14-8-57	39	9
		14-8-57	60	10
	Malade en très mauvais état général. Décès le 29-4-57.	5-4-57	60	60
Adénopathies médiastinales.	4-4-57 : pneumonectomie gauche élargie, curage médiastinal. 5-7-57 : début de cobalthérapie.	14-8-57	58	12
Adénopathies médiastinales.	31-5-57 : pneumonectomie droite avec curage médiastinal. 25-6-57 : début de cobalthérapie complémentaire.	14-8-57	60	58
	3-6-57 : lobectomie. 17-7-57 : début de cobalthérapie.	14-8-57	60	21
	24-7-57 : début de cobalthérapie.	12-8-57	60	38
Envahissement ganglionnaire médiastinal.	12-8-57 : début de cobalthérapie.	14-8-57	60	17
	17-4-57 : début de cyclothérapie.	24-4-57	45	24

CANCER

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE	1er symptô
1	57.136	Rib. A.	53	F.	*Epithélioma cylindrique* assez envahissant. Col, stade IV.	Juin 5
2	57.144	Gay. G.	33	F.	*Epithélioma malpighien spino cellulaire.* Col, stade IV.	Nov. 5
3	57.086	Cam. P.	57	F.	*Epithélioma épidermoïde* peu différencié. Col, stade III.	Déc. 5
4	57.242	Hou. M.	69	F.	*Epithélioma pavimenteux épidermoïde.* Col, stade I.	Nov. 5
5	57.388	Leg. A.	52	F.	*Epithélioma indifférencié* à dispositions pavimenteuses. Col, stade IV.	Janv.
6	57.230	Can. R.	46	F.	*Epithélioma pavimenteux épidermoïde.* Col, stade II.	Févr.
7	57.215	Cha. R.	30	F.	*Epithélioma pavimenteux épidermoïde.* Col, stade IV.	Mars
8	57.165	Lev. G.	40	F.	*Epithélioma malpighien* à tendance spino-cellulaire. Col, stade IV.	Mars
9	57.158	Dub. M.	63	F.	*Néoplasme du corps utérin.* Stade IV.	Janv.
10	57.379	Dur. A.	61	F.	*Epithélioma pavimenteux* à forte différenciation épidermoïde. Col, stade I.	Juin 5

L'UTÉRUS

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
		13-3-57	37	28
	Du 18-3 au 4-5-57 : radiothérapie (12 000 r). 7-5-57 : début de curiethérapie. 17-5-57 : fin de curiethérapie (54 mcd).	13-3-57 14-5-57	34 48	15 21
	Févr.-mars 57 : radiothérapie (12 000 r). Du 1er au 11-5-57 : curiethérapie (54 mcd).	14-5-57	60	55
	13-5-57 : début de radiothérapie.	14-5-57	11	9
	Avril 57 : curiethérapie (30 mcd). 12-7-57 : début de la radiothérapie.	16-7-57	50	28
	Mai-juin 57 : radiothérapie (12 000 r). 12-7-57 : début de curiethérapie.	19-7-57	8	7
	En 1956 : radiothérapie et curiethérapie	30-4-57	14	7
	2-4-57 : début de radiothérapie.	5-4-57 14-5-57	18 22	10 13
		5-4-57	60	55
	Radiothérapie en cours.	10-7-57	42	35

TUMEURS

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE	1er symptô
1	57.211	Pou. C.	2	M.	*Epithélioma Wolffien* du type papillaire.	Mars 5
2	57.273	Tho. R.	45	M.	*Séminome* (diagnostic établi d'après le résultat de l'examen d'une biopsie ganglionnaire). Petite tumeur du testicule gauche. Par ailleurs, tumeur de l'estomac.	1957
3	F.C.	Pai. G.	44	M.	*Séminome* du testicule droit.	Mai 56
4	F.C.	Lou. G.	60	M.	*Séminome* malin du testicule gauche (énorme tumeur enlevée en avril 57, presque entièrement nécrosée).	1948

Discussion. — Dans les cas 2 et 3, la R.C. est nettement diminuée. Il s'agit de deux cas de séminome du testicule d'apparition récente, ayant déjà formé des métastases.

Dans le cas n° 4, il s'agit d'un autre cas de séminome du testicule, mais dont l'évolution est très lente, il existe un délai de 9 ans entre le début clinique de la tumeur et l'apparition des métastases. La R.C. est pratiquement normale.

TESTICULE

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
Adénopathie volumineuse du creux inguinal droit. Métastase pulmonaire droite.	Novembre 56 : curage ganglionnaire. 27-4-57 : début de radiothérapie.	30-4-57 14-5-57	31 24	30 24
Adénopathie sus-claviculaire gauche.	Début juillet 57 : début de traitement par E 39. 15-7-57 : E 39 : 170 mg.	18-6-57 1-7-57 15-7-57	10 11 13	9 9 7
Volumineuse masse lombo-aortique gauche. Adénopathie médiastinale.	20-4-57 : orchidectomie droite. 14-5-57 : début de radiothérapie sur le médiastin. Début de traitement par Distilbène. Actuellement, régression prononcée des métastases lombo-aortiques et médiastinales. Radiothérapie en cours.	14-8-57	28	9
Métastases pulmonaires apparues en juillet 57.	Avril 57 : ablation de la tumeur. Malade en début de cobalthérapie.	12-8-57	56	22

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE : localisation. Extension locale. Diag. histologique.	1er sympt
1	57.126	Lav. J.	76	M.	*Nævo-carcinome* du front (4 × 4 cm).	No précis
2	57.226	Mas. L.	60	M.	*Mélanome malin* sus-pubien (exérèse il y a 2 ans).	195
3	57.019	Pon. A.	60	M.	*Mélano-sarcome* à cellules fusiformes du pied, tumeur bourgeonnante de 2,5 cm de diamètre.	Juin 5
4	57.415	Gad. L.	49	M.	*Mélanome malin* du talon, tumeur bourgeonnante, de 4 cm de diamètre.	195
5	F.C.	Enk. E.	30	F.	*Nævo-carcinome* de la fesse.	Août

Conclusion. — La R.C. est considérablement diminuée dans tous ces cas de mélanome malin ; elle semble l'être d'autant plus que le début clinique de la tumeur est plus récent et que l'évolution est plus rapide. Il n'y a pas de rapport entre cet abaissement de la R.C. et la taille de la tumeur ou l'existence clinique de métastases.

MALIN

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
		13-3-57	11	7
Enorme masse ganglionnaire inguinale droite.	2-5-57 : début de radiothérapie.	26-4-57 17-5-57	13 12	9 9
	25-1-57 : amputation de Syme. Cicatrisation très lente. Cicatrisation en bonne voie.	13-3-57 15-4-57 26-4-57 17-5-57 31-5-57 1-7-57	15 10 12 14 9 10	10 7 9 5 5 7
Métastase ganglionnaire du triangle de Scarpa.		23-7-57	20	9
Volumineuse adénopathie crurale et du triangle de Scarpa.	Radiothérapie palliative sur adénopathie depuis le 29-7-57. Notable amélioration.	17-8-57	10	9

TUMEU

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE Extension locale. Diag. histologique.	1er symptôm
1	57.039	Rob. G.	62	M.	Radiologiquement : opacité homogène de toute l'extrémité supérieure du tibia gauche. Drill-biopsie, examen anatomo-pathologique : permet de conclure à un processus malin.	Déc. 56
2	56.411	Mén. L.	62	F.	*Réticulo-sarcome différencié* (ou tumeur de Parker et Jackson) de l'extrémité supérieure de l'humérus droit. Enorme déformation de l'épaule.	Août 55
3	F.C.	Lel.		F.	Tumeur de l'ethmoïde, sans vérification histologique.	Début 5
4	F.C.	Amb.	21	F.	*Réticulo-sarcome atypique* de l'extrémité inférieure du fémur gauche.	1951
5	56.539	N'H. R.	16	M.	*Sarcome ostéogénique* de l'extrémité supérieure du tibia.	Sept. 56

Discussion. — Les cas 1, 3 et 5 sont caractérisés par une R.C. extrêmement basse. Nous n'avons pas de renseignements histologiques sur le cas 3. Dans les deux autres cas (1, 5) il s'agit de processus de grande malignité et d'apparition récente, l'un a déjà formé des métastases, l'autre se signale par une récidive locale rapide.

Au contraire, les cas 2 et 4 ont une R.C. moyennement abaissée ou normale. Dans le cas 2, il s'agit d'une tumeur de Parker et Jackson apparue il y a deux ans et à évolution locale, dont on connaît le caractère de moindre malignité (57). Le cas 4, de forme histologique voisine, est caractérisé par la lenteur de l'évolution, la tumeur primitive est actuellement stabilisée par une radiothérapie faite en 1952 ; bien que la malade soit en cours de traitement par les rayons X, sa R.C. est pratiquement normale.

DES OS

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
Adénopathie inguinale gauche.	Radiothérapie depuis le 15-2-57. Séance quotidienne de 250 r.	2-4-57	7	7
	Radiothérapie fin 1956 : 26 000 r.	18-6-57	41	29
		13-8-57	9	9
Volumineuse tumeur du rein.	Radiothérapie depuis le 18 juillet 57 sur la tumeur rénale.	12-8-57	58	28
	Décembre 56 : radiothérapie, 12 000 r. 7 février 57 : amputation de la cuisse. 17-5-57 : récidive au niveau du moignon. Début traitement E 39. 24-7-57 : nouvelle amputation.	 13-3-57 24-5-57 30-7-57	 8 16 15	 7 11 8

TUMEURS

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE	1er symptô
1	F.C.	Pic. M.	52	M.	*Glioblastome* rolandique.	Avril 5
2	F.C.	Tra. J.	46	M.	*Gliome* temporal droit.	
3	F.C.	de Cel. F.	13	F.	*Tumeur gliale* bien différenciée de la *moëlle* dont la structure évoque celle d'un épendymome.	Eté 56

RÉTICULO-SARCO

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE	1er symptô
1	57.095	Fal. M.	70	M.	Amygdale droite : *réticulo-sarcome.*	Sept. 5
2	57.262	Ric. M.	49	F.	*Réticulo-sarcome indifférencié* de la cuisse, apparu il y a 2 ans au niveau de la cicatrice d'exérèse d'un « fibro-myxome ».	1948
3	F.C.	Lau. J.	59	M.	Bourgeonnement de toute la moitié gauche du cavum. *Réticulo-sarcome*, ébauchant une différenciation lympho-sarcomateuse.	1955
4	F.C.	Gui. L.	70	F.	Tuméfaction de la région parotidienne : *sarcome lympho-réticulaire.*	
5	F.C.	Mul. L.	»	F.	*Sarcome lymphoblastique* : tumeur sous-maxillaire de 7 × 3 cm.	1956

Conclusion. — Moyenne diminution de la R.C. dans ces 5 cas.

SYSTÈME NERVEUX

TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
1-7-57 : ablation de la tumeur, nécessitant une amputation cérébrale importante.	14-8-57	41	12
22-7-57 : ablation. Malade en cours de radiothérapie complémentaire.	16-8-57	57	29
Début juillet 57 : apparition d'un syndrome de Brown-Séquard. 16 juillet 57 : intervention chirurgicale : biopsie. 8 août 57 : début de la radiothérapie.	14-8-57	10	9

LYMPHO-SARCOME

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
Adénopathie cervicale.	27-2-57 : rébut de radiothérapie. 7-3-57 : début E39; 13-3-57 : E39, 270 mg. 2-4-57 : fin de radiothérapie.	13-3-57	24	12
	11-5-57 : E 39, 590 mg. Disparition des lésions ; excellent état général.	17-5-57	34	11
Volumineuse adénopathie crurale.	Du 25-5 au 4-6-57 : radiothérapie (3 000 r.).	16-7-57	38	23
	Le 6-8-57 : début de radiothérapie.	21-8-57	36	17
Adénopathie satellite.	22-7-57 : début de radiothérapie. Légère radio-sensibilité.	21-8-57	35	24
	12-8-57 : début de radiothérapie.	21-8-57	40	20

MALADIE D'HODGKIN

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	Date 1er symptôme	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
1	56.595	Ard. M.	21	M.	Sept. 56	Janvier 57 : Cortancyl + Caryolysine. 26-3-57 : poussée évolutive. Début E 39. 15-4-57 : E 39 : 360 mg, depuis début. G.B. : 2 200. 13-5-57 : E 39 : 480 mg. G.B. : 1 400. 20-6-57 : E 39 : 680 mg. Disparition des adénopathies. Excellent état général. 10-9-57 : état général médiocre.	13-3-57 15-4-57 13-5-57 20-6-57 10-9-57	28 27 40 48 30	13 14 12 17 14
2	57.134	Mar. A.	51	M.	Févr. 55	Mai 55 : radiothérapie. Janvier 56 : Cortancyl + Caryolysine. Mars 56 : radiothérapie. 15 mars 57 : début E 39. 26-4-57 : E 39 : 400 mg. Leucopénie en amélioration (4 800 G.B.). 17-5-57 : a reçu en tout, sans amélioration, 570 mg de E 39. En début de radiothérapie.	13-3-57 26-4-57 17-5-57	49 52 60	32 30 43
3	56.641	Bouy. J.	35	F.	1950	Radiothérapies en 52, 55, octobre 56. Novembre 56 : Cortancyl + Caryolysine. Février 57 : transfusions + Caryolysine. 13-3-57 : malade en période terminale. Température, adénopathie, cachexie, hyperglycémie.	13-3-57	60	60
4	57.174	Gar. L.	24	F.	Avril 54	Radiothérapie en 55, 56. Janvier 57 : Cortisone. Mars 57 : transfusions. 2 avril 57 : phase terminale, cachexie extrême.	2-4-57	60	60

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	Date 1er symptôme	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
5	56.569	Bou. P.	27	M.	Avril 56	Avril 56 : Caryolysine. Décembre 56 : Cortancyl + Caryolysine. Janvier 57 : Cortancyl + Caryolysine. Début juin 57 : Cortancyl.	18-6-57	60	55
6	57.210	Boi. R.	25	M.	Janv. 56	Décembre 56 : radiothérapie. Avril 57 : début E 39. 13-5-57 : a reçu 340 mg de E 39. Adénopathie stationnaire. 8-7-57 : a reçu en tout 700 mg E 39. Légère régression des adénopathies. Début traitement au Cortancyl. 10-7-57 : a donc reçu 160 mg de Cortancyl. 23-7-57 : a reçu 780 mg de Cortancyl.	13-5-57 10-7-57 23-7-57	60 60 60	52 60 58
7	F.C.	Gen. J.	18	F.	Juin 56	12 juin 1957 : début de la radiothérapie sur médiastin.	14-8-57	58	29
8	54.174	Bri. J.	38	F.	Févr. 54	Radiothérapie en 54, 55, juin 56. Août 57 : radiothérapie, 6 000 r. E 39 : 330 mg. Nette régression des adénopathies.	4-9-57	60	60

Conclusion. — Sur 8 cas de maladies d'Hodgkin, la R.C. est abaissée dans un seul cas, elle est pratiquement normale dans 2 cas. Elle est nettement augmentée dans 5 cas, dont 2 à la phase terminale.

AUTRES BLASTOMATOSES

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	DIAGNOSTIC	1er symptôm
1	57.300	Bour. H.	19	M.	Adénopathie médiastinale et sus-claviculaire. Diagnostic histologique : réticulopathie maligne, rentrant dans le cadre de la réticulose histio-monocytaire polymorphe et réalisant la forme de *réticulopathie à cellules géantes de Dustin et Weil.*	Avril 57
2	57.117	Las. M.	41	F.	Réticulopathie maligne para-hodgkinienne de l'ordre des *réticuloses histio-monocytaires polymorphes.*	Sept. 56
3	F.C.	Bert.	56	F.	Volumineuses adénopathies inguino-crurales gauche. Examen histo-pathologique : lésion de nature maligne certaine à classer dans le cadre des *réticuloses malignes.*	Avril 57
4	57.019	Kat. M.	23	M.	Adénopathies multiples à prédominance axillaire. Diagnostic histologique : *sarcome lymphocytaire.*	Nov. 56
5	F.C.	Pas. R.	47	F.	Polyadénopathies. *Leucémie lymphoïde.*	Nov. 56
6	55.634	Fag. A.	59	F.	*Leucémie myéloïde.*	Juill. 55
7	F.C.	Alz. M.	65	M.	*Leucémie myéloïde.*	Avril 56

Conclusion. — La R.C. est en général abaissée. Dans le dernier cas (leucémie myéloïde), la fragilité capillaire semble nettement liée à la thrombocytopénie, on peut la comparer à la fragilité capillaire de l'hémogénie.

SYSTÈME MULTICENTRIQUES

TRAITEMENT (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
	18-6-57		
	11-3-57	29	21
Radiothérapie en cours, commencée le 22 juillet.	21-8-57	39	29
Décembre 56 : Cortancyl + radiothérapie. Janvier 57 : Cortancyl + Caryolysine. Février 57 : anémie aigue (1 000 000 G.R.) avec leucopénie (800 G.R.), transfusions répétées. Mars 57 : après une amélioration remarquable nouvelle poussée ganglionnaire, Cortancyl, 60 mg par jour.	2-4-57 15-4-57	21 25	15 19
18-7-57 : début de radiothérapie. 8-8-57 : 3 780 000 G.R., 103 000 G.B. Régression des adénopathies.	21-8-57	34	14
Traitée depuis 2 ans par le Misulban. 10-9-57 : 3 720 000 G.R., 18 400 G.B.	10-9-57	57	45
Traitée par Misulban et radiothérapie. 7-8-56 : T.S. : 12 minutes ; T.C. : 10 minutes ; Signe du Lacet + ; 180 000 plaquettes (syndrome thrombocytopénique). 27-7-57 : 2 230 000 G.R., 21 700 G.B., 250 000 plaquettes. 8-8-57 : début de radiothérapie.	13-8-57	39	14

N° d'ordre	N° dossier	Nom	Age	Sexe	TUMEUR PRIMITIVE	1er sympt
1	57.395	Cha. E.	69	M.	Cancer de la *vessie*.	Août 4
2	54.391	Vey. J.	35	M.	*Fibro-myxome* de la nuque. Par ailleurs : aurait présenté en 51-55 des adénopathies dont une biopsie aurait montré la nature *hodgkinienne*. En outre, *maladie cutanée de Recklinghausen*.	
3	F.C.	Duv.	28	F.	*Chondro-myxome* de la base du crâne.	
4	57.441	Jau. L.	24	M.	*Chondro-sarcome* de la région scapulaire gauche.	Juill. !
5	57.180	Mas. J.	66	M.	*Mésothéliome pleural* ; nodules néoplasiques en taches de bougie, dispersés sur toute la surface des plèvres pariétale et viscérale droites.	Sept. !
6	Hôp. St-An.	Lav. M.	24	F.	*Chorio-épithéliome* (après grossesse môlaire).	195›
7	F.C.	Pel. G.	63	M.	Epithélioma épidermoïde de l'*œsophage*. *Très nombreux nævi pigmentaires.*	
8	57.229	Pia. A.	35	M.	*Très nombreux nævi pigmentaires.*	
9	54.217	Sal. L.	53	F.	*Epithélioma cylindrique du sein gauche.* (Mammectomie radicale en 1954). Très vaste plaie ulcérée (récidive cutanée).	Début

Discussion. — La R.C. est normale dans les cas 2 et 4 (tumeurs à évolution locale lente).

Elle est fortement abaissée dans le cas n° 5 (mésothélioma pleural à large dissémination) et dans les cas 7 et 8 de nævi pigmentaires très disséminés.

DIVERSES

Métastases	TRAITEMENTS ANTÉRIEURS (Observations diverses)	Date	R.C. s.c.i.	R.C. s.c.e.
	4-5-57 : cystectomie partielle. Récidive locale.	23-7-57	46	29
	1955 : radiothérapie sur adénopathie médiastinale. 1955 et 1956 : deux exérèses successives du chondro-myxome.	10-5-57	60	26
	27 mai 57 : intervention chirurgicale. Seule une biopsie est possible. Radiothérapie en cours.	14-8-57	51	18
	Juillet 51 : exérèse de la tumeur. Janv.-févr. 55 : radiothérapie, 10 000 r. Avril 57 : début traitement E 39. 28-5-57 : arrêt du E 39, 610 mg.	17-5-57 1-7-57	60 60	29 18
	14-3-57 : thoracotomie. 10-4-57 : injection intra-pleurale d'or radio-actif (100 mc).	5-4-57 24-4-57	18 16	12 9
Métastases pulmonaires.	Novembre 55 : expulsion d'une môle. Fin 1956 : élévation des prolans. Segmentectomie pour métastase pulmonaire. Mars 57 : nouvelle élévation des prolans. Hystérectomie. Radiographie pulmonaire : image arrondie du hile. 8-4-57 : prolans : 20.000 unités-lapine.	8-4-57	17	12
	30-7-57 : début de radiothérapie sur la tumeur de l'œsophage.	23-8-57	19	9
		30-4-57	18	7
Ganglions axillaires.	1954 : mammectomie radicale.	19-7-57	40	22

Elle est moyennement abaissée dans un cas de cancer du sein (n° 9). Ce résultat a été confirmé par des mesures effectuées chez 5 autres malades porteuses de tumeurs du sein (mais sans diagnostic histologique).

RÉSUMÉ DE LA DEUXIÈME PARTIE

Nous avons constaté des modifications de la R.C. chez la plupart des cancéreux, il s'agissait le plus souvent d'une diminution.

Cet abaissement est considérable chez certains malades atteints de tumeurs à caractère particulièrement malin, à évolution particulièrement rapide. C'est le cas des mélanomes malins, de certains ostéo-sarcomes, de certaines tumeurs testiculaires.

La R.C. est nettement abaissée dans la plupart des autres tumeurs malignes dont l'évolution est moins rapide.

Elle est normale ou légèrement abaissée chez la plupart des patients dont la maladie évolue très lentement, quelle que soit par ailleurs la taille et l'étendue des métastases.

Elle s'est même montrée supérieure à la normale chez quelques malades à la période terminale.

Dans la maladie d'Hodgkin, nous avons constaté le plus souvent une augmentation de la R.C.

TROISIÈME PARTIE

ESSAIS D'INTERPRÉTATION

L'actualité du problème « Hyaluronidase et Cancer » nous a conduit à nous attacher spécialement à l'éventuelle explication des modifications de la R.C. constatées, par l'action possible de l'enzyme.

I. — Le système hyaluronidase-antihyaluronidases et son rôle éventuel dans le cancer.

La tendance à l'extension locale et générale a été considérée de tout temps comme une propriété fondamentale, essentielle, des tumeurs malignes, variable tout au plus avec la nature histologique de celles-ci. Il est satisfaisant de penser que cette propriété est étroitement liée à l'état de plus ou moins grande résistance que le stroma oppose à cette extension.

Or l'acide hyaluronique est avec l'acide chondroïtine-sulfurique l'élément essentiel de la solidité du tissu conjonctif. Il entre en grande quantité dans la constitution de la substance fondamentale de celui-ci. C'est un mucopolysaccharide haut polymère, dont le rôle essentiel est de se combiner à l'eau pour former un gel. La consistance de ce gel est modifiée par les facteurs enzymatiques dépolymérisants du type hyaluronidase (remarquons que la cortisone a une propriété semblable). Le ciment intercel-

lulaire de l'endothélium vasculaire subit également l'action de cet enzyme, c'est en effet lui aussi un gel amorphe de glycoprotéines.

L'hyaluronidase est un ferment (ou plutôt un système fermentaire) du type des glucidases. Sa constitution chimique est extrêmement complexe. Son action sur le substrat spécifique peut être ainsi décrite :

— Libération de l'eau liée au gel ;

— Fractionnements successifs de l'acide hyaluronique jusqu'à l'échelon de ses constituants simples (acide glycuronique, glucosamine).

D'où la notion de deux enzymes dont les actions se succèdent dans le temps : une mucopolysaccharase et une mucooligosaccharase, qui ont d'ailleurs été isolées par HAHN. Remarquons que l'hyaluronidase d'origine bactérienne n'admet comme substrat que le seul acide hyaluronique, tandis que le système enzymatique d'origine testiculaire exerce également son action sur d'autres éléments complexes de la substance fondamentale du tissu conjonctif comme l'acide chondroïtine-sulfurique.

L'hyaluronidase, en effet, reconnaît deux grandes origines :

— Le testicule, organe très riche en enzyme, mais chez les mammifères seulement ;

— De nombreuses bactéries parmi lesquelles il faut citer : les pneumocoques, les streptocoques hémolytiques des groupes A, B, C, certains staphylocoques, des anaérobies (*Clostridium Welchii, Cl. septicum, Cl. œdematiens*).

Enfin, les tissus cancéreux semblent bien être une autre source d'hyaluronidase.

Ce problème a fait l'objet de nombreuses recherches. DURAN-REYNALS et STEWART, dès 1931, ont mis en évidence l'influence des extraits de sarcomes sur la dispersion dans le derme du virus vaccinal (11). D'autres auteurs concluent

dans le même sens. Ainsi DUX, GUÉRIN, Mme LACOUR (12) décelèrent l'hyaluronidase dans quatre espèces de tumeurs expérimentales transplantables de l'animal.

BALAZS et VON EULER (4) associent l'hyaluronidase à la notion de nécrose tissulaire : les échantillons de tumeurs ou les fragments de testicule qu'ils étudient ont une activité hyaluronidasique d'autant plus élevée qu'il s'agit de zones nécrotiques.

KIRILUK, GLICK et KREMEN (25) nient la présence d'hyaluronidase dans les tissus malins, à moins qu'ils ne soient le siège d'une colonisation bactérienne, et c'est alors à celle-ci qu'ils rapportent la présence de l'enzyme. Il est très probable qu'ils ont raison.

De toute manière, on peut conclure objectivement à la présence d'hyaluronidase, quelle qu'en soit la source exacte, dans un grand nombre de tumeurs malignes. Elle n'existe pas dans les tumeurs bénignes.

Un problème voisin consiste à déterminer le rôle qu'elle peut exercer sur la croissance des tumeurs et l'apparition de métastases. Ici aussi les résultats obtenus chez l'animal sont contradictoires.

Plusieurs auteurs nient toute action favorable : ainsi, SEIFTER et WARREN (70) expérimentant sur le sarcome 37 de la souris ; ou bien DONTENWILL (9), qui constate que l'hespéridine, un inhibiteur de l'hyaluronidase, ne possède aucune action freinatrice sur le développement du carcinome de Walker du rat blanc.

Par contre, PEARCE et LASORTE (56) ont montré que la « substance à action antihyaluronidasique » de Hididian inhibe très efficacement la croissance du fibrome du lapin (provoqué par le virus de Shope), alors qu'à l'opposé l'hyaluronidase la favorise. KRAUL, en 1955, associe l'hyaluronidase à la suspension de cellules tumorales dans ses expériences de transplantation (26).

Simpson (69) dit qu'il faut faire une distinction entre sarcomes et carcinomes, ceux-ci étant beaucoup plus sensibles que ceux-là à l'action de l'hyaluronidase, en raison des différences qui existent dans les tissus de soutien de ces deux grandes catégories de tumeurs. Il suggère en outre que l'épithélium indifférencié pourrait être une source normale d'enzyme mucolytique, propriété qu'il perdrait peu à peu au cours de sa différenciation. Simpson fait encore une remarque intéressante : les tumeurs qui se développent aux dépens des tissus les plus riches en hyaluronidase, (c'est-à-dire les séminomes, dysembryomes, chorio-épithéliomes) sont précisément parmi les plus malignes.

En 1957, A. Lacassagne, J. Loiseleur et G. Rudali ont encore signalé l'action favorable de l'hyluronidase sur le développement du carcinome mammaire de la souris (28).

Un autre argument en faveur du rôle possible de l'enzyme, argument valable malgré la notion de finalité qu'il contient, est la présence de substances antihyaluronidases en quantité augmentée dans le sérum des cancéreux.

Les antihyaluronidases peuvent être soit des anticorps spécifiques (en tant que protéines, les hyaluronidases sont antigéniques et ce fait a été mis en évidence par de nombreux auteurs (60 *bis*), soit des substances inhibitrices existant normalement dans la plupart des sérums humains ou animaux.

Parmi les travaux qui mettent en évidence leur augmentation dans le sérum des cancéreux, citons ceux de Hakanson et Glick en 1948 (20) ; Kiriluk, Glick et Kremen (25) en 1950 ne trouvent cette élévation que dans les cas de tumeurs avec métastases. Il s'agit selon ces auteurs d'inhibiteurs non spécifiques.

Sega et Ragaini en 1952 (67) montrent que ce pouvoir antihyaluronidasique est nettement diminué après irradiation. Ils pensent que les variations de cette propriété du

sérum, au cours de l'évolution de la maladie cancéreuse et de son traitement par les rayons X, seraient l'expression d'un mécanisme régulateur humoral. Il y aurait de même un mécanisme régulateur tissulaire dans le cancer : on sait en effet que l'acide hyaluronique se trouve en grande quantité au niveau des tumeurs malignes (74), sa production pouvant être stimulée au niveau des cellules qui l'élaborent (Mastzellen) par l'augmentation de l'enzyme spécifique. Citons ici les travaux du Japonais HUKUSIMA (24) qui propose même une chimiothérapie du cancer par l'acide hyaluronique, l'acide chondroïtine-sulfurique et d'autres polysaccharides.

LEOPARDI, en 1954 (38), a constaté lui aussi le pouvoir antihyaluronidasique élevé du sérum de malades atteintes de cancer de l'utérus. Il pense qu'il s'agit là d'une réaction généralement non spécifique de l'organisme provoquée par la présence de la tumeur. Il rappelle que GOOD, GOOD, KELLEY et GLICK ont obtenu la même augmentation du taux d'antihyaluronidases sériques par l'administration de cortisone ou encore après un stress chez un animal, à condition que celui-ci ne soit pas surrénalectomisé. L'élévation du pouvoir antihyaluronidasique du sérum semble donc être lié à l'augmentation des cortico-stéroïdes, témoin d'un état de défense de l'organisme vis-à-vis de la tumeur.

Tout récemment encore, A. LACASSAGNE, J. LOISELEUR et G. RUDALI (28) ont pu mettre en évidence une inhibition très nette du carcinome mammaire de la souris par un sérum antihyaluronidase que J. LOISELEUR avait réussi à préparer sur le lapin (39). Ils proposent l'essai d'un tel sérum dans le traitement palliatif de certains cancers.

C'est dire tout l'intérêt de ces problèmes. Ils méritaient d'autant plus d'attirer notre attention qu'un rôle possible de l'hyaluronidase et de ses antagonistes sur la R.C. était à prévoir.

II. — L'action de l'hyaluronidase sur la R.C.

Nous avons vu que les mucopolysaccharides rentrent pour une grande part dans la constitution des structures qui assurent la solidité de la paroi capillaire. La diminution de R.C. que nous avons rencontrée chez beaucoup de nos patients ne peut-elle pas s'expliquer par une hyperactivité hyaluronidasique du sérum?

Signalons tout de suite que très peu nombreuses sont les publications traitant du rôle de l'enzyme sur la R.C. proprement dite. Citons toutefois les recherches de Masoni et Pellegrini (42) qui n'ont pas trouvé d'action positive notable. Par contre, ces auteurs montrent une augmentation manifeste de la perméabilité capillaire, et sont là en accord avec un grand nombre d'autres travaux.

Or, les mécanismes d'action de l'hyaluronidase sur la perméabilité et la R.C. ne peuvent être que très voisins. Il apparaît tout à fait vraisemblable qu'une augmentation de l'une sous l'influence de l'enzyme ne peut aller sans la diminution de l'autre.

D'ailleurs, l'examen histologique du derme après action de l'hyaluronidase montre des modifications de la structure pariétale et de l'état fonctionnel des capillaires qui peuvent très bien expliquer une éventuelle fragilité. Summa et Volpicelli (69 *bis*) ont en effet constaté un état de dilatation des capillaires, un épaississement œdémateux de leur paroi, un œdème et une infiltration polynucléaire du derme.

Dès lors, il nous fallait tenter de savoir si l'hyaluronidase se trouve en plus grande quantité dans le sang des malades atteints de ces variétés de cancer qui s'accompagnent d'une diminution de la R.C.

III. — Les essais de mise en évidence de l'hyaluronidase dans le sang. la réaction polarographique de Brdicka.

Büchner et Schöne (8) ont réussi à montrer en 1956 qu'il est possible de mettre en évidence une augmentation du taux d'hyaluronidase dans le sang des cancéreux par la méthode polarographique. Ils confirment les résultats antérieurs selon lesquels les méthodes classiques (viscosimétrie, test à l'acétylglucosamine, détermination des substances réductrices) ne présentent aucun intérêt pratique. Nous avons donc porté toute notre attention sur le test de Brdicka.

1° La réaction polarographique de Brdicka.

Les variations potentiométriques selon la constitution ionique d'une phase liquide dans laquelle on produit une chute de potentiel intermittente à l'aide d'une cathode gouttante de mercure, ont été découvertes par Heyrovsky en 1922. Ce principe a fait l'objet de nombreux perfectionnements et a reçu des applications diverses.

Dès 1937, Brdicka (7), de Prague, a réussi à faire de la polarographie une méthode de diagnostic sérologique du cancer : il étudiait la teneur en groupements sulfhydryles de la sérum-albumine et utilisait une solution cobaltique de composition :

$Co\,(NH_3)^6\,Cl_3$	$N \times 10^{-3}$
$ClNH_4$	$N \times 10^{-1}$
NH_3	$N \times 10^{-1}$

permettant de tracer des courbes rapportées par lui aux groupements à doser. Les différences d'aptitude à la chélation des filtrats sulfosalicyliques sériques de cancéreux et de sujets sains vis-à-vis du cation cobaltique étaient mises en évidence sur les polarogrammes.

Pour beaucoup d'auteurs, dont WHEATLEY et VALENTA (76) la réaction serait due plus précisément à l'élévation du taux des mucoprotéines du plasma, et l'on conçoit tout de suite que certains aient voulu mesurer l'hyaluronidasémie par cette méthode. BÜCHNER et SCHÖNE ont obtenu l'an dernier des réactions positives avec des sérums de sujets sains ayant subi l'action d'hyaluronidase.

2° LE TEST POLAROGRAPHIQUE ET LA R.C.

Nous aurions aimé tenter d'établir nous-même la relation qui existe peut-être entre la valeur de la R.C. et les différences remarquées en polarographie. L'accueil du Professeur CAZAUX, de la Faculté de Pharmacie, nous aurait facilité bien des choses si nous ne nous étions pas heurté à l'impossibilité de nous procurer à temps le réactif cobaltique ammoniacal indispensable.

Nous avons donc dû nous limiter à rechercher dans les travaux antérieurs d'éventuels éléments susceptibles d'étayer notre hypothèse.

Malheureusement, la plupart des auteurs, s'efforçant de mettre au point un test de diagnostic précoce du cancer, n'attiraient pas l'attention sur les variations individuelles qui nous auraient intéressé. La seule conclusion valable que l'on peut tirer des premiers travaux est la non spécificité de la réaction (71, 14, 77, 45, 72, 66, 46).

Par contre, FORSSBERG et NORDLANDER (16) signalent, avec LUCAS-GALLEGO (40), que la réaction est négative au début de l'évolution du cancer, et que sa positivité s'affirme au cours des phases d'extension locale et de la généralisation.

Alice M. ROBINSON (60) tentant d'obtenir des résultats quantitatifs, indique une réaction très nettement positive dans ses deux cas de lymphogranulomatose maligne. Ce résultat ne nous est pas d'un grand secours puisque nous avons vu que la maladie d'Hodgkin est justement l'une des affections malignes où la R.C. est la plus élevée.

Cependant, en 1955, HASSELBACH et SCHWABE (21) étudient de façon très sérieuse les possibilités de la réaction polarographique. Ils insistent sur l'impossibilité pratique de la considérer comme une méthode quantitative. L'amélioration qu'ils apportent à la technique de la réaction a pour seul but de rendre plus évidente la distinction entre sérums normaux et sérums de cancéreux. Ils accordent cependant beaucoup de crédit à l'étude d'OFNER (47).

Celui-ci distingue des polarogrammes « relativement positifs » et des polarogrammes « absolument positifs », et constate ainsi des différences en fonction de la localisation de la tumeur. Voici ses résultats :

— Polarogrammes « absolument positifs » :

3 cas de cancer du sein,
1 maladie de Paget du sein,
3 cancers de l'ovaire,
6 cancers de la prostate,
2 cancers du poumon,
7 cancers du pancréas.

— Polarogrammes « relativement positifs » :

1 cancer du vagin,
4 cancers de l'intestin,
3 cancers du pancréas,
1 cancer de la prostate traité par les œstrogènes,
1 cancer de la vessie.

— Polarogrammes négatifs :

2 cancers de l'estomac,
1 fibro-adénome du sein.

Une tentative de rapprochement de ces résultats avec nos mesures de R.C. est possible :

— Nous avons vu un abaissement de la R.C. dans le cancer du sein, abaissement que LEXER avait signalé.

— Les réactions nettement positives dans les deux seuls cas de cancer du poumon d'OFNER ne concordent pas du

tout avec la R.C. pratiquement normale que nous avons rencontré dans ces localisations. Mais OFNER ne dit pas à quel type histologique il avait affaire, il ne précise pas s'il s'agit de tumeurs primitives ou secondaires.

— La malignité des tumeurs de l'ovaire et de la prostate nous laisse supposer un abaissement de la R.C., que nous n'avons malheureusement pas pu vérifier faute de cas. Nous n'avons pas rencontré non plus de cancer du pancréas.

— Les trois cancers de l'intestin que nous avons vus avaient une R.C. moyennement abaissée, qui peut être rapprochée des quatre polarogrammes relativement positifs d'OFNER.

— Le cas de cancer de la vessie d'OFNER peut être également comparé au nôtre.

— Nous n'avons pas rencontré nous-même de cancer de l'estomac. Peut-être la R.C. y est-elle normale. Les deux cas d'OFNER donnent un polarogramme normal.

Essayons de conclure objectivement ce chapitre. La coexistence d'un abaissement de la R.C. et d'une hyperactivité hyaluronidasique du sérum est bien loin d'être montrée. Toutefois, son éventualité persiste et mérite, à notre avis, de faire l'objet de travaux ultérieurs. Peut-être sera-t-il possible d'établir dans le même sens un parallélisme entre la valeur de la R.C. et le taux des antihyaluronidases sériques.

IV. — AUTRES HYPOTHÈSES D'INTERPRÉTATION.

1° D'éventuelles carences vitaminiques C et P jouent peut-être un rôle dans l'abaissement de la R.C. chez les cancéreux.

2° L'influence des cortico-stéroïdes sur la R.C. nous permet de formuler l'hypothèse d'une possible insuffisance cortico-surrénalienne dans les cas de R.C. très basse, et inversement. Nous avons vu que LEOPARDI (38) a déjà signalé leur influence sur l'élévation des antihyaluronidases sériques et que leur élévation peut être le témoin d'un éventuel état de défense de l'organisme vis-à-vis de la tumeur.

3° Des recherches expérimentales récentes (59) ont montré l'existence d'un autre mécanisme de défense de l'organisme humain contre le cancer, le mécanisme immunologique :

— Des cellules cancéreuses vivantes introduites dans un organisme sain sont pratiquement toujours détruites, et cela plus rapidement quand elles sont injectées pour la seconde fois. Par contre, les mêmes cellules implantées chez un malade déjà atteint d'un cancer continuent à proliférer.

— En même temps, on a mis en évidence le parallélisme étroit qui existe entre le taux de properdine d'un organisme et la capacité de celui-ci à éliminer les implantations de cellules néoplasiques. Or, la properdine, corps sanguin assurant une immunité innée, est le seul facteur de l'immunité qui soit déficitaire chez les cancéreux.

— Enfin, les auteurs ont pu faire apparaître des facteurs de défense sanguins chez des rats auxquels ils avaient injecté des cellules cancéreuses humaines. Ces facteurs de défense inhibent le développement de tissus cancéreux humains mis en présence du sang de ces rats ainsi traités.

— Nous avons vu que des troubles de la R.C. sont une des caractéristiques des manifestations allergiques. Les expériences ci-dessus rapportées nous laissent imaginer que les variations de R.C. (augmentation et diminution) que nous avons rencontrées en cancérologie, peuvent être liées à d'éventuels phénomènes immunologiques.

CONCLUSIONS

1° La mesure de la Résistance Capillaire est une investigation clinique dont l'utilité est apparue clairement au cours de ces dernières années, dans de nombreuses affections.

2° Chez les cancéreux, nous avons pu, à l'aide de l'angiosterromètre de PARROT, mettre en évidence des modifications de la R.C. en rapport avec le type de la tumeur.

3° La Résistance Capillaire est en général normale ou peu diminuée dans les affections néoplasiques évoluant selon le mode chronique, quelle que soit l'importance des métastases.

Il semble qu'elle soit d'autant moins basse que le début de la maladie est plus lointain.

4° La Résistance Capillaire, au contraire, est nettement diminuée dans certains types de tumeurs dont la caractéristique clinique essentielle est une évolution particulièrement maligne (ostéo-sarcomes, nævo-carcinomes...).

5° Dans les blastomatoses de système multicentriques, il est également possible de rencontrer des anomalies de la Résistance Capillaire.

Ainsi, au cours des leucoses myéloïdes, la Résistance Capillaire suit une courbe parallèle à celle du nombre des plaquettes sanguines.

Dans la maladie d'Hodgkin, elle semble augmentée.

6° Nous ne pouvons donner une interprétation certaine de l'ensemble de ces phénomènes. Il est possible qu'ils dépendent du système hyaluronidase - anti-hyaluronidase du sang. Il n'existe pas de tests cliniques ou biologiques classiques sûrs pour la mise en évidence de l'hyaluronidase dans le sérum.

La réaction polarographique de BRDICKA, qui semble être liée à l'activité hyaluronidasique du sérum, a été pratiquée par de nombreux auteurs. Il est difficile d'en comparer les résultats avec les variations de la Résistance Capillaire étudiées ici.

7° D'autres hypothèses d'interprétation sont proposées.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
R. SIGALAS.

Vu :
Le Président du Jury,
A. P. LACHAPÈLE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 20 Septembre 1957.

Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. André (R.) et Dreyfus (B.). — « Les purpuras thrombocytopéniques » (*Rev. du Prat.*, 1954, IV, **31**, 2913-21).
2. Appaix (A.), Pech (A.), Aymard (J.) et Simon (M.). — « La cortisone dans le traitement préventif et curatif des accidents de la radiothérapie en O.R.L. » (*Presse Médicale*, 1957, **65**, 42, 989-92).
3. Armentano (L. von), Bensath (A.), Beres (E.), Rusznyack et Szent-Györgyi (A.). — « Ueber die Einfluss von Substanzen der Flavon-Gruppe auf die Permeabilitat der Capillâren. Vitamin P » (*Deutsche med. Woch.*, 1936, **62**, 1945-28).
4. Balazs (E.-A.) et Euler (J. von). — « The hyaluronidase content of necrotic tumor and testis tissue » (*Cancer Research*, 1952, **12**, 5, 326-29).
5. Binet (L.), Bourlière (F.) et Coullaud (D.). — « Variations avec l'âge de la R.C. » (*Presse Médicale*, 1952, **60**, 72, 1527).
6. Borbely (F. von). — « Ueber die Blutungsbereichtschaft der Haut » (*Munch. Med. Woch.*, 1930, **77**, 886-888).
7. Brdicka (R.). — « Polarographic investigations in serological cancer diagnosis » (*Nature*, 1937, **139**, 1020).
8. Buechner (M.) et Schoene (W.). — « Experimentalle Beiträge zum Hyaluronsaüre. Hyaluronidase Problem, speziell bei malignen Erkrankungen » (*Hoppe S. Zeitschrift.*, 1956, **303**, 3-6, 102-106).
9. Dontenwill (W.). — « Zur Frage der Bedeutung der Hyaluronidase für das Tumorwachstum » (*Zeitschr. für Krebsf.*, 1955, **60**, 4, 473-75).

10. Duran-Reynals (F.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 6.

11. Duran-Reynals (F.) et Stewart (F.). — « Action of tumor extracts on spread of experimental vaccinia of rabbit » (*Am. J. Cancer*, 1931, **15**, 2790-7).

12. Dux (C.), Guérin (M.) et Lacour (Mme F.). — « Sur la présence de l'hyaluronidase dans les tumeurs humaines et expérimentales examinées par le test M.C.P. » (*Bull. Assoc. Fr. pour l'Et. du Cancer*, 1948, **35**, 4, 427-31).

13. Favre-Gilly (J.). — « Les examens biologiques à pratiquer dans les purpuras » (*Revue du Prat.*, 1954, IV, **31**, 2889-96).

14. Felkel (R.-K.). — « Polarographische Untersuchungen des Serums Krebskranker » (*Med. Klin.*, 1938, **34**, 25, 840-3).

15. Fiehrer (A.). — « Les maladies des capillaires » (*Concours Médical*, 1955, **77**, 7, 621-4).

16. Forssberg (A.) et Nordlander (S.). — « Experiences of the polarographic serum protein reaction in cancer diagnosis » (*Acta Radiologica*, Stockholm, 1950, **33**, 2, 165-186).

17. Franke (H.). — « Die Wirkung von Vitamin C, Vitamin P und Fruchtsaftkuren auf die Cäpillarresistenz bei verschiedenen Erkrankungen » (*Zeitsch. f. klin. Med.*, 1940, **135**, 283-315).

18. Fulton (G.-P.) et Lutz (B.-R.). — *Science*, 1940, **92**, 223-24.

19. Galmiche (P.). — *La résistance et la perméabilité des vaisseaux capillaires et la vitamine P* (thèse méd., Paris, 1945).

20. Hakanson (E.-Y.) et Glick (D.). — « Mucolytic enzyme systems. III : inhibition of hyaluronidase by serum in human cancer » (*J. Nat. Cancer Inst.*, 1948, **9**, 3, 129-32).

21. Hasselbach (H.) et Schwabe (K.). — « Die neue polarographische Krebsreaktion » (*Die Pharmazie*, 1955, **5**, 310-315).

22. Hecht (A.-F.). — « Experimentelle klinische Untersuchungen Hautblutungen in Kindesalter » (*Jarbuch. f. Kinderheilkr.*, 1907, **65**, 113-131).

23. Hess (A.-F.). — « The involvement of the blood and blood-vessels in infantile scurvy » (*Proc. Soc. exper. Biol. and Med.*, 1913-1914, XI, 130-132).

24. Hukisuma (T.). — « Proposal of a chemotherapy of cancer by hyaluronic acid, chondroïtin sulfuric acid, heparin and other polysaccharides containing aminosugar » (*Gann ; the Japanese Journal of Cancer Research*, Tokyo, 1951, **42**, 2-4, 144-6).

25. Kiruluk (L.-B.), Kremen (A.-J.) et Glick (D.). — « Mucolytic enzyme systems. XII : hyaluronidase in human and animal tumors and further studies on the serum hyaluronidase inhibitor in human cancer » (*J. Nat. Cancer Inst. Bethesda*, 1950, **10**, 4, 993-1000).

26. Kraul (M.-A.). — « Tumorverimpfung unter Zusatz von Hyaluronidase » (*Naturwissenschaften*, 1955, **42**, 587).

27. Laborit (H.). — « Application à la pathologie générale des acquisitions récentes concernant la physiopathologie artério-tériolocapillaire » (*Presse Médicale*, 1952, **60**, 27).

28. Lacassagne (A.), Loiseleur (J.) et Rudali (G.). — « Actions inverses de l'hyaluronidase et d'un sérum antihyaluronidase sur l'évolution du carcinome mammaire chez la souris » (*C.R. Ac. Sc.*, 1957, **244**, 1587-89).

29. Lavollay (J.) et Parrot (J.-L.). — « Sur la nature de la vitamine P. Activité de la catéchine sur la résistance capillaire » (*C.R. Ac. Sc.*, 1942, **215**, 496).

30. Lavollay (J.). — « La vitamine P » (*C.R. Soc. Biol.*, 1943, **137**, 23-24).

31. Lavollay (J.). — « Activité vitaminique P et résistance capillaire » (*Ann. Pharm. franç.*, 1943, **1**, 39).

32. Lavollay (J.). — « Elévation de la R.C. du cobaye par les inhibiteurs classiques de l'oxydation de l'adrénaline » (*C.R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 801-803).

33. Lavollay (J.). — « Action de la vitamine C sur la R.C. du cobaye » (*C.R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 816-817).

34. Lavollay (J.). — « Action de l'esculoside et de l'esculetol sur la R.C. » (*C.R. Soc. Biol.*, 1945, **139**, 270-72).

35. Lavollay (J.) et Neumann (J.). — « Les substances actives contre la fragilité capillaire » (*Exp. ann. Bioch. Méd.*, Paris, 1949, **10**, 59-75).

36. Lederer (J.) et collab. — « Influence de la vitamine B 12 sur la fragilité capillaire et la rétinopathie du diabétique » (*Le Diabète*, 1955, **3**, 157).

37. Lee (R.-E.), Goebel (D.) et Fulton (L.-A.). — « Anatomical and functional change in the peripheral vascular system during certain induced increases in vascular fragility » (*Annals of the New-Yord Acad. of Sc.*, 1955, **61**, 3, 665-9).

38. Leopardi (G.). — « Sul potere anti jaluronidasico del siero in donne affete da cancro dell' utero » (*Minerva ginecologica*, Turin, 1954, **6**, 20, Atti. 146-7).

38 *bis*. — Lexer (E.-W.). — « Der Capillärtest für das Vitamin P und seine Auswandung in der Klinik » (*Deutsche Zs. Chir.*, 1940, **253**, 602-620).

39. Loiseleur (J.). — « Préparation et propriétés du sérum anti-hyaluronidase » (*C.R. Acad. Sc.*, 1956, 2187-90).

40. Lucas-Gallego (J.). — « Las reacciones polarograficas en el diagnostico, pronostico y tratamiento del cancer » (*Radiolog. Cancerol.*, 1947, **2**, 4, 149-150).

41. Maillefer (M.). — « La fragilité capillaire. Etude critique des méthodes de mesure. Applications » (*Thérapie*, 1957, XII, 3, 422-29).

42. Masoni (A.) et Pellegrini (P.). — « Effetto della jaluronidasi sulla permeabilita e fragilita capillare nell'uomo » (*Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 1952, **28**, 5, 963-64).

43. Mathé (G.). — « Syndrome de Schonlein-Hénoch (Purpura rhumatoïde ou purpura inflammatoire aigu) » (*Revue du Prat.*, 1954, IV, **31**, 2899-2910).

44. Merlen (F.), Milbled, Bouvier et Cachera (J.-P.). — « Valeur théorique et pratique de la mesure de la résistance capillaire » (*Ann. biol. clin.*, Paris, 1953, **11**, 1-2, 46-57).

45. Meyer-Heck (P.). — « Polarographische Krebsreaktionen und die Messung der Sulfhydrilaktivität von Seren gegenüber Methylglyoxalase » (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1939, **49**, 5, 560-72).

46. Meyer-Heck (P.). — « Ergebnisse mit der polarographischen Krebsreaktion im Serum und Harn » (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1941, **52**, 2, 144-157).

47. Ofner (F.). — « The polarographic cancer test » (*Med. Jour. of Australia*, 1953, II, **4**, 135-139).

48. Parrot (J.-L.) et Lavollay (J.). — « Sur le mode d'activité de la vitamine P. Une propriété nouvelle de l'adrénaline : son activité sur la R.C. » (*C.R. Acad. Sc.*, 1944, **218**, 2011).

49. Parrot (J.-L.) et Cotereau (H.). — *Arch. Intern. Physiol.*, 1946, **54**, 197.

50. Parrot (J.-L.), Gabe (M.) et Cotereau (H.). — « Sur l'avitaminose P expérimentale » (*C.R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 750-2).

51. Parrot (J.-L.) et Delbarre (F.). — « Action de la cortisone et de la corticostimuline hypophysaire sur la résistance capillaire moyenne du cobaye » (*J. Physiologie*, 1951, **43**, 841).

52. Parrot (J.-L.). — « Variations de la R.C. consécutives à une agression générale non spécifique » (*C.R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 1946-50).

53. Parrot (J.-L.). — « Instruments nouveaux : l'angiosterromètre, appareil pour mesurer la résistance des capillaires » (*Presse Méd.*, 1954, **62**, 29, 614).

54. Parrot (J.-L.). — « Action de la vasopressine sur la R.C. du cobaye » (*J. Physiologie*, 1956, **48**, 21-26).

55. Pautrizel (R.), Pautrizel-Bezian (A.) et Tayeau (F.). — « Substances vitaminiques P et anaphylaxie » (*Journ. Physiologie*, 1950, **42**, 702-705).

56. Pearce (J.-M.) et La Sorte (A.-F.). — « Effects of an anti-hyaluronidase substance and of hyaluronidase on growth of virus induced fibromas » (*Pr. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1954, **86**, 3, 573-77).

57. Plessis (J.-L.). — *Du réticulo-sarcome osseux différencié (tumeur de Parker et Jackson)* » (thèse Méd. Bordeaux, 1955, n° 273).

58. Policard (A.). — « Conceptions nouvelles sur les capillaires » (*Rev. d'Hématologie*, 1956, **11**, 3, 239-42).

59. Ravina (A.). — « La défense naturelle de l'organisme humain contre le cancer. Recherches expérimentales récentes » (*Presse Méd.*, 1957, **65**, 58, 1341, n° 98).

60. Robinson (Alice M.). — « Polarographic analysis of normal and pathological sera » (*Brit. J. Cancer*, 1948, **2**, 3, 360-68).

60 *bis*. — Rollen (Alice). — « Acide hyaluronique et hyaluronidase » (*Produits pharmac.*, 1954, **9**, 1, 19-23).

61. Rondy (J.-L.). — *La R.C. dans les manifestations allergiques* (thèse Méd. Bordeaux, 1952, n° 98).

62. Rosenberg (W.-A.). — « Vitamine C deficiency as a cause of urticaria » (*Arch. Dermatol. and Syphilol.*, 1938, **37**, 65, 1851).

63. Roskam. — *Exposés annuels de biochimie médicale* (Masson, édit., Paris, 1946, p. 73-92).

64. Scarborough (H.). — « Vitamin P » (*Bioch. Journ.*, 1939, **33**, 1400-1407).

65. Schaber (E.-F.). — « Das Permeabilitätsvitamin P (citrin Bayer) als neuer Weg in der Ekzembehandlung » (*Munch. Med. Woch.*, 1941, **36**, 986-98).

66. Schmidt (H.-W.). — « Erfahrungen zur polarographischen Krebsdiagnose im enteiweissten Serum » (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1940, **50**, 3-5, 390-406).

67. Sega (E.) et Ragaini (L.). — « Jaluranidasi e tumori : il potere anti-jaluronidasico (mesomucinasico) del siero umano nelle neoplasie prima e doppo trattamento roentgentherapico » (*Minerva Medica*, 1952, **43**, 51, 1376-79).

68. SEIFTER (J.) et WARREN (G.-H.). — « Effect of purified hyaluronidase on growth of sarcoma 37 in the mouse » (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, **74**, 4, 796-98).

69. SIMPSON (W.). — « Mucolytic enzymes and invasion by carcinomas » (*Annals of the N.Y. Acad. Sc.*, 1950, **52**, 7, 1125-32)

69 *bis*. — SUMMA (C.) et VOLPICELLI (M.). — « Variations morphologiques des capillaires sanguins sous l'influence de l'hyaluronidase » (*Angeiol. et ann. Soc. franç. angeiol. et histopath.* ; Suppl. *Gaz. Méd. Fr.*, 1953, **60**, 7, 11).

70. SZENT-GYÖRGYI (A.). — « Perspectives for the bioflavonoïds » (*Annals N.Y. Acad. Sc.*, 1954, **61**, 3, 732-35).

71. TROPP (G.). — « Polarographische Serumuntersuchungen in Beziehung zur Krebsreaktion von Brdicka » (*Klin. Wschr.*, 1938, **17**, 33, 1141-1148).

72. TROPP (G.) et GEIGER (F.). — « Polarographische Eiweissuntersuchungen. Serumultrafiltrate und die Prager Krebreaktion » (*Zeitschr. physiol. Chem.*, 1942, **272**, 3-4, 134-143).

73. UNGAR (G.). — « Etudes biochimiques et physiologiques sur deux substances actives produites par la rate » (*Journ. Physiol.*, 1947, **39**, 219-48).

74. WARREN (G.-H.), WILLIAMS (E.-C.), ALBURN (H.-E.) et SEIFTER (J.). — « Rous chicken sarcoma as a source for hyaluronic acid » (*Arch. Biochem.*, 1949, **20**, 300-304).

75. WEDEMEYER (H.-E.) et DAUR (Th.). — « Beitrag zur Frage der Krebsdiagnose mittels polarographischer Serumuntersuchung » (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1939, **49**, 1, 10-19).

76. WHEATLEY (M.) et VALENTA (Z.). — « The Nature of Brdicka's cancer test » (*Experientia*, Bâle, 1955, **11**, 438-39).

77. WILLAMAN (J.-J.). — « Quelques effets biologiques des flavonoïdes » (*Journ. of the american pharmaceutical Assoc.*, 1955, **44**, 7, 404-408).

78. ZACHO (C.-E.). — « The influence of ascorbic acid and of citrin on the capillary resistance of guinea pigs » (*Acta path. micr. Scandin.*, 1939, **16**, 201-224).

79. Zahorski (W.). — « Valeur clinique des recherches sur la résistance et la perméabilité des capillaires sanguins cutanés à l'aide de l'appareil de Gorecki-Zahorski » (*Le Sang*, 1940-41, **14**, 441-455).

80. Zweifach (B.-W.). — « Structural make up of capillary wall » (*Annals N.Y. Acad. Sc.*, 1955, **61**, 3, 665-669).

Imp. SAMIE 21-23, Rue Teulère, Bordeaux - Dépôt légal n° 15.668 - 4e trimestre 1957